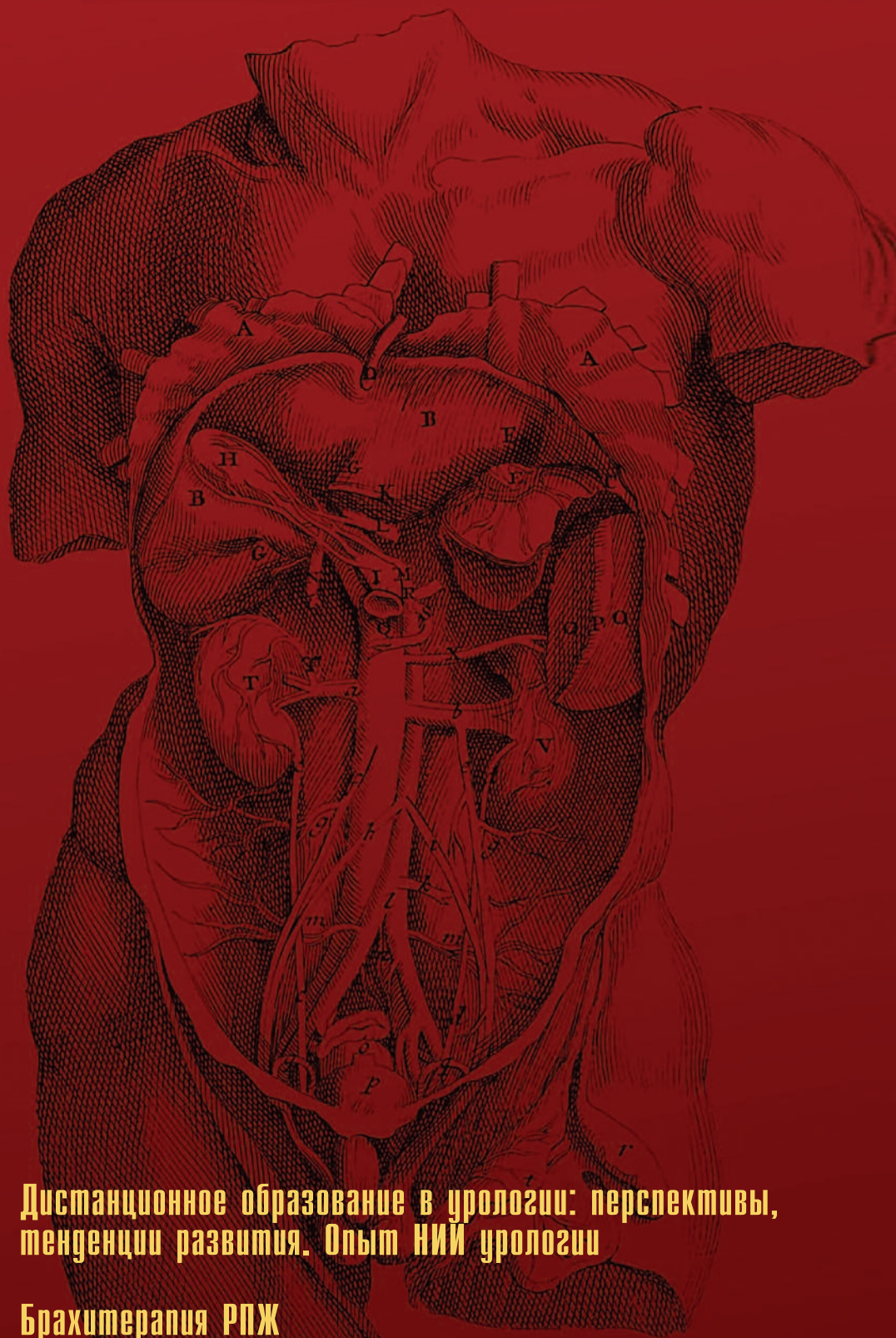


УРОЛОГИЯ



Дистанционное образование в урологии: перспективы, тенденции развития. Опыт НИИ урологии

Брахитерапия РПЖ

Эректильная дисфункция и сердечно-сосудистые заболевания

Сочетанные лапароскопические операции на почке





URO+

ПОИСК

Первое мобильное приложение для урологов

*Всегда в курсе всех  
урологических новостей!*



- УДОБСТВО
- БЫСТРОТА  
ИСПОЛЬЗОВАНИЯ



на платформе:  
Mac OS, Android



# ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ И КЛИНИЧЕСКАЯ УРОЛОГИЯ

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКОЕ РЕЦЕНЗИРУЕМОЕ ИЗДАНИЕ

№4 2013

## РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ ЖУРНАЛА

**Главный редактор** **О.И. Аполихин**, *д.м.н., профессор*  
**Заместитель главного редактора** **А.В. Сивков**, *к.м.н.*  
**Научный редактор** **А.Г. Пугачев**, *д.м.н., профессор*  
**Ответственный секретарь** **Д.А. Бешлиев**, *д.м.н.*  
**Редакторы** **В.А. Комарова**, *к.м.н.*,  
**Н.Г. Москалева**, *к.м.н.*,  
**И.А. Шадеркин**

**С.А. Голованов**, *д.м.н.*  
**В.В. Евдокимов**, *д.м.н.*  
**Е.А. Ефремов**, *д.м.н.*  
**Г.Д. Ефремов**  
**Н.С. Игнашин**, *д.м.н.*  
**А.В. Казаченко**, *д.м.н.*  
**М.И. Катибов**, *д.м.н.*

**В.И. Кирпатовский**, *д.м.н., профессор*  
**Д.С. Меринов**, *к.м.н.*  
**Е.О. Осмоловский**, *д.м.н.*  
**В.В. Ощепков**, *к.м.н.*  
**Т.С. Перепанова**, *д.м.н., профессор*  
**В.В. Ромих**  
**Ю.Э. Рудин**, *д.м.н.*

**Р.М. Сафаров**, *д.м.н., профессор*  
**В.Н. Синюхин**, *д.м.н., профессор*  
**И.В. Чернышев**, *д.м.н.*  
**Л.А. Ходырева**, *д.м.н.*  
**Э.К. Яненко**, *д.м.н., профессор*

## РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ ЖУРНАЛА

**Ф.А. Акилов**, *д.м.н., профессор (республика Узбекистан)*  
**М.К. Алчинбаев**, *д.м.н., профессор (республика Казахстан)*  
**С.Х. Аль-Шукри**, *д.м.н., профессор (Санкт-Петербург)*  
**А.В. Амосов**, *д.м.н., профессор (Москва)*  
**В.И. Вошула**, *д.м.н., профессор (Республика Беларусь)*  
**А.В. Гудков**, *д.м.н., профессор (Томск)*  
**А.А. Ерквич**, *д.м.н., профессор (Новосибирск)*  
**В.Н. Журавлев**, *д.м.н., профессор (Екатеринбург)*  
**Е.П. Какорина**, *д.м.н., профессор (Москва)*  
**А.Д. Каприн**, *д.м.н., профессор, чл.-корр. РАМН (Москва)*  
**В.Л. Медведев**, *д.м.н., профессор (Краснодар)*  
**А.И. Неймарк**, *д.м.н., профессор (Барнаул)*  
**В.Н. Павлов**, *д.м.н., профессор (Уфа)*  
**Н.И. Тарасов**, *д.м.н., профессор (Челябинск)*  
**А.Ч. Усупбаев**, *д.м.н., профессор (Кыргызская Республика)*  
**А.В. Шуляк**, *д.м.н., профессор (Украина)*

## РЕДАКЦИЯ ЖУРНАЛА

Издательский дом «УроМедиа»

**Руководитель проекта**  
**В.А. Шадёркина**

**Дизайнер**  
**О.А. Белова**

**Корректор**  
**Е.В. Болотова**

## КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

[www.ecuro.ru](http://www.ecuro.ru)

Журнал «Экспериментальная и клиническая урология» включен в Перечень ВАК  
(№ 2135, заключение Президиума ВАК от 25.05.12 № 22/49)

Тираж 5000 экз.

Индекс по каталогу агентства «Роспечать» 36563

Перепечатка материалов разрешается только с письменного разрешения редакции

Свидетельство о регистрации средства массовой информации ПИ № ФС77-38690 от 22 января 2010 г.

# ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ И КЛИНИЧЕСКАЯ УРОЛОГИЯ

## ОРГАНИЗАЦИЯ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

*О.И. Аполихин, А.В. Сивков, А.В. Казаченко,  
И.А. Шадеркин, В.А. Шадеркина*

Дистанционные образовательные технологии в урологии: перспективы, тенденции развития. Опыт ФГБУ «НИИ урологии» Минздрава России. .... 4

## ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ УРОЛОГИЯ

*В.И. Кирпатовский, И.С. Мудрая, К.Г. Мкртчян,  
И.В. Кабанова, Г.Д. Ефремов, О.Н. Надточий,  
А.В. Казаченко*

Особенности вегетативной регуляции функции и кровоснабжения мочевого пузыря и предстательной железы у старых крыс с возрастной гиперплазией предстательной железы в патогенезе ДГПЖ и СНМП. .... 10

## ОНКОУРОЛОГИЯ

*М.И. Волкова, И.Я. Скворцов, А.В. Климов,  
М.И. Комаров, В.А. Чернышев, В.Б. Матвеев*

Функциональные результаты радикальной нефрэктомии при клинически локализованном раке почки. .... 16

*И. В. Чернышев, Д. А. Рошин, Ю. В. Самсонов,  
Д. В. Алтунин, Р. А. Ханакеев*

Интраоперационная фотодинамическая диагностика хирургического края при резекции почки по поводу рака. .... 21

*О.И. Аполихин, А.В. Сивков, В.Н. Ощепков,  
Д.А. Рошин, А.В. Корякин*

Значение постимплантационной дозиметрии в прогнозировании эффективности брахитерапии у пациентов с раком предстательной железы низкого и умеренного риска. .... 24

*Р.Н. Фомкин, Е.С. Воронина, В.М. Попков,  
Г.Н. Маслякова, Б.И. Блюмберг*

Прогностическое значение молекулярно-биологических, морфологических и клинических маркеров в оценке эффективности лечения локализованного рака предстательной железы высокоинтенсивным сфокусированным ультразвуком. .... 29

*Д.С. Ледяев, Е.В. Загайнова, Л.В. Шкалова,  
В.А. Аtduev*

Возможности кросс-поляризационной оптической когерентной томографии в визуализации и дифференцировке элементов сосудисто-нервного пучка предстательной железы. .... 34

## АНДРОЛОГИЯ

*С.Ю. Калинин, И.А. Тюзиков, Е.А. Греков,  
Апетов С.С., Л.О. Ворслов, Ю.А. Тишова*

Андрогены и симптомы нарушения функции нижних мочевых путей: исключительно мужская гендерность или нерешенная проблема обоих полов? .... 40

*Е.А. Ефремов, С.С. Красняк*

Отдельные аспекты эффективности и безопасности применения силденафила цитрата в урологической практике. .... 49

*О.И. Аполихин, С.С. Красняк*

Современный взгляд на связь эректильной дисфункции и сердечно-сосудистых заболеваний. .... 54

*В.А. Холодный*

Симптоматические сексуальные дисфункции в урологической практике. .... 58

# EXPERIMENTAL & CLINICAL UROLOGY

## HEALTHCARE ORGANIZATION

*O.I. Apolikhin, A.V. Sivkov, A.V. Kazachenko,  
I. A. Shaderkin, V. A. Shaderkina*

Distant educational technologies in urology: perspectives and development trends. Experience of the Institute of Urology. .... 4

## EXPERIMENTAL UROLOGY

*V.I. Kirpatovskiy, I.S. Mudraya, K.G. Mkrтчян,  
I.V. Kabanova, G.D. Efremov, O.N. Nadtochiy,  
A.V. Kazachenko*

Features of the vegetative regulation and blood supply to the bladder and prostate in old rats with age-related prostatic hyperplasia and their role in the pathogenesis of the benign prostatic hyperplasia and lower urinary tract symptoms. .... 10

## ONCOUROLOGY

*M.I. Volkova, I.Ya. Skvortsov, A.V. Klimov,  
M.I. Komarov, V.A. Chernyaev, V.B. Matveev*

Functional outcomes of the radical nephrectomy in patients with clinically localized kidney cancer. .... 16

*I.V. Chernishev, D.A. Roschin, Yu.V. Samsonov,  
D.V. Altunin, R.A. Hanakaev*

Photodynamic diagnostics of surgical margins during partial nephrectomy for kidney cancer. .... 21

*O.I. Apolikhin, A.V. Sivkov, V.N. Oshchepkov,  
D.A. Roschin, A.V. Koryakin*

The role of postimplant dosimetry in predicting permanent brachytherapy effectiveness in patients with low and intermediate risk prostate cancer. .... 24

*R.N. Fomkin, E.S. Voronina,  
V.M. Popkov, G.N. Maslyakova, B.I. Blumberg*

Prognostic role of the biomolecular, morphological and clinical markers in the assessment of the efficacy of the treatment for localized prostate cancer using high-intensity focused ultrasound. .... 29

*D.S. Ledyayev, E.V. Zagainova, L.V. Shkalova,  
V.A. Atduev*

Capabilities of the cross-polarization optical coherent tomography in the visualization and differentiation of the prostatic neurovascular bundle elements. .... 34

## ANDROLOGY

*S.Y. Kalinchenko, I.A. Tyuzikov, E.A. Grekov,  
S.S. Apetov, L.O. Vorslov, Y.A. Tishova*

Androgens and lower urinary tract symptoms: an exclusively male phenomenon or an unsolved problem of both sexes? .... 40

*E.A. Efremov, S.S. Krasnyak*

Certain aspects of the efficacy and safety of sildenafil citrate in urological practice. .... 49

*O.I. Apolikhin, S.S. Krasnyak*

Modern views on the relationship between erectile dysfunction and cardiovascular diseases. .... 54

*V.A. Kholodniy*

Symptomatic sexual dysfunctions in urological practice. .... 58

*С.Д. Дорофеев, Л.В. Кудрявцева, Р.А. Хромов*  
 Новые принципы профилактики обострений  
 хронического абактериального простатита ..... 66

*А.В. Сивков, Н.Г. Кешишев, В.В. Ромих, А.В. Мальшев,  
 Э.Н. Гонсалес, Ф.Д. Ромих*  
 Эффективность силодозина у пациентов с выраженными  
 симптомами нарушения функции нижних мочевых путей,  
 обусловленными ДППЖ ..... 71

**МОЧЕКАМЕННАЯ БОЛЕЗНЬ**

*А.А. Гайбуллаев, С.С. Кариев, Б.Ш. Турсунов*  
 Применение комбинированных растительных мочегонных  
 препаратов при уrolитиазе.....76

*А.Д. Кочкин, Ф.А. Севрюков, Д.А. Сорокин,  
 И.В. Карпухин, А.Б. Пучкин, Д.В. Семёнычев*  
 Сочетанные лапароскопические операции на почке:  
 два в одном..... 82

**ЭНДОУРОЛОГИЯ**

*В.Н. Дубровин, В.И. Баширов, Я.А. Фурман,  
 А.А. Рожнецов, Р.В. Ерусланов, А.А. Кудрявцев*  
 Оптимизация хирургического доступа при проведении  
 ретроперитонеоскопической уретеролитотомии  
 с применением компьютерной 3D реконструкции..... 86

*А.Г. Мартов, А. В. Гудков, В.М. Диамант,  
 Г.И. Чеповецкий, М.И. Лернер*  
 Сравнительное исследование эффективности  
 электроимпульсного и электрогидравлического  
 литотрипторов in-vitro ..... 90

*Ф.А. Акилов, Ш.И. Гиасов, Ш.Т. Мухтаров, Ф.Р. Насыров*  
 Распределение камней верхних мочевых путей по  
 категориям сложности при пневматической  
 литотрипсии..... 98

**НЕФРОЛОГИЯ**

*В.В. Иващенко, В.И. Кирпатовский, И.В. Чернышев,  
 С.А. Голованов, Т.С. Перепанова, П.Л. Пеньков,  
 В.Е. Антонова, В.В. Дрожжева, В.Н. Синюхин,  
 Л.А. Харламова*  
 Экстракорпоральное непрямо электрохимическое  
 окисление крови при урологических заболеваниях..... 104

**ДЕТСКАЯ УРОЛОГИЯ**

*Ю.Э. Рудин, Д.В. Марухненко, Т.Н. Гарманова*  
 Применение аналогово-цифровой шкалы в  
 предоперационной оценке состояния полового  
 члена у пациентов с гипоспадией ..... 110

**ИНФЕКЦИОННО-ВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ**

*С.К. Яровой*  
 Место фосфомицина в терапии  
 заболеваний мочевой системы..... 115

**НАРУШЕНИЯ МОЧЕИСПУСКАНИЯ**

*В.Б. Бердичевский, А.А. Суфианов, В. Г. Елишев,  
 Д.А. Барашин*  
 Анализ данных позитронной эмиссионной томографии  
 головного мозга с 18F-ФДГ в процессе реализации  
 контроля за функцией нижних мочевых путей.....121

*М.Ю. Гвоздев, А.В. Глотов, Н.В. Тупикина,  
 Г.Р. Касян, Д.Ю. Пушкарь*  
 Мини-петля OPHIRA в лечении недержания  
 мочи при напряжении: опыт клиники урологии  
 МГМСУ им. А.И. Евдокимова.....125

*S.D. Dorofeev, L.V. Kudryavtseva, R.A. Khromov*  
 New principles of prophylaxis of chronic non-bacterial  
 prostatitis recurrences ..... 66

*A.V. Sivkov, N.G. Keshishev, V.V.Romih, A.V. Malishev,  
 E.N. Gonsales, F.D. Romih*  
 Silodosin efficacy in patients with severe lower  
 urinary tract symptoms due  
 to BPH..... 71

**UROLITHIASIS**

*A.A. Gaybullaev, S.S. Kariev, B.Sh. Tursunov*  
 The use of combined herbal diuretics for the  
 treatment of urolithiasis .....76

*A.D. Kochkin, F.A. Sevrakov, D.A. Sorokin,  
 I.V. Karpuhin, A.B. Puchkin, D.V. Semenichev*  
 Combined laparoscopic surgery on kidney:  
 two in one..... 82

**ENDOUROLOGY**

*V.N. Dubrovin, V.I. Bashirov, Ya.A. Furman,  
 A.A. Rozhentsov, R.V. Eruslanov, A.A. Kudryavtsev*  
 Optimization of computer-assisted surgical access during the  
 retroperitoneal endoscopic ureterolithotomy using the patient  
 coordinated 3D reconstruction of the operation area..... 86

*A.G. Martov, A.V. Gudkov, V.M. Diamant,  
 G.I. Chepovetskiy, M.I. Lerner*  
 Comparative study of the efficacy of the  
 electroimpulse and electrohydraulic lithotripters  
 in vitro..... 90

*F.A. Akilov, Sh.I. Giyasov, Sh.T. Mukhtarov, F.R. Nasirov*  
 Distribution of the upper urinary tract stones by their  
 complexity during the application of endoscopic  
 technique of treatment..... 98

**NEPHROLOGY**

*V.V. Ivashenko, V.I. Kirpatovskiy, I.V. Chernishev,  
 S.A. Golovanov, T.S. Perepanova, P.L. Penkov,  
 V.E. Antonova, V.V. Drozhjeva, V.N. Sinyukhin,  
 L.A. Kharlamova*  
 Extracorporeal indirect electrochemical blood oxidation  
 in urological diseases..... 104

**CHILDREN'S UROLOGY**

*Yu.E. Rudin, D.V. Maruhnenko, T.N. Garmanova*  
 Analogue-digital scale application for preoperative  
 assessment of penis state in patients with  
 hypospadias ..... 110

**URINARY TRACT INFECTION**

*S.K. Yarovoy*  
 The place of the fosfomycin in the medical treatment  
 of urogenital tract diseases..... 115

**URINATION DISORDERS**

*V.B. Berdichevsky, A.A. Sufianov, V.G. Elishev, D.A.  
 Barashin*  
 Analysis of the brain positron emission tomography data  
 using 18F-FDG during the processes of neurophysiological  
 control of the lower urinary tract function..... 121

*M.Yu. Gvozdev, A.V. Glotov, N.V. Tupikina,  
 G.R. Kasyan, D.Yu. Pushkar*  
 The use of OPHIRA Mini-Sling in the treatment of stress urinary  
 incontinence: experience in department of Urology of the  
 Moscow State University of Medicine and Dentistry .....125

# Дистанционные образовательные технологии в урологии: перспективы, тенденции развития. Опыт ФГБУ «НИИ урологии» Минздрава России

**Distant educational technologies in urology: perspectives and development trends. Experience of the Institute of Urology**

*O.I. Apolikhin, A.V. Sivkov, A.V. Kazachenko, I.A. Shaderkin, V.A. Shaderkina, T.N. Garmanova*

The appearance of new technologies in diagnosis and treatment of the diseases, new medications warrants the constant improvement of the professional knowledge of the specialists.

As for April 2013, 62% of the physicians use Internet to approach the professional information. We have estimated, that more than half of the urologists have a desire and need to access the Internet resources for self-education purposes. Given the big size of Russian Federation this could be realized using the distant education technologies and modern Internet-based platforms.

In the Russian Scientific Institute of Urology we have a unique experience of the organization of the educational courses using the distant educational technologies. In 2011 a project UroEdu.ru (<http://www.uroedu.ru>) was created, which could provide free of charge every urologist with the necessary educational courses.

During the years 2012 and 2013 we have conducted 12 educational distant courses with the use of the distant educational technologies, which consisted of 157 lectures, delivered by 67 tutors from 15 institutions. The faculty consisted of 17 professors, 19 doctors of science, 21 candidates of medical sciences. Overall the number of the participating fellows was 1798 (98% of them were urologists). The number of the fellows who fulfilled the courses was 573.

The fullvalue use of the educational capacities obligates the prompt development of the legal regulations for the use of the distant educational technologies.

*О.И. Аполихин, А.В. Сивков, А.В. Казаченко, И.А. Шадеркин, В.А. Шадеркина, Т.Н. Гарманова*  
ФГБУ «НИИ урологии» Минздрава России

**Н** и для одной из многочисленных профессий дополнительное профессиональное образование (повышение квалификации) не является столь значимым, как для медицинских работников. Появление новых технологий диагностики и лечения заболеваний, новых лекарственных препаратов требует от современного специалиста постоянного совершенствования своих знаний [1].

В данной статье речь пойдет о дополнительном непрерывном профессиональном образовании – согласованной системе образовательных программ, построенной по модульному принципу, позволяющей поддерживать высокий профессиональный уровень специалистов уже имеющих врачебный диплом и специальную подготовку. «Дополнительное профессиональное образование направлено на удовлетворение образовательных и профессиональных потребностей, профессиональное развитие человека, обеспечение соответствия его квалификации меняющимся условиям профессиональной деятельности и социальной среды» [1]. Сегодня в России дополнительное профессиональное образование осуществляется посредством реализации программ профессиональной переподготовки и повышения квалификации [1].

Согласно Приказу Минобрнауки России от 01.07.2013 N499 "Об утверждении Порядка организации и осуществления образовательной деятельности по дополнительным профессиональным программам" (зарегистрировано в Минюсте России 20.08.2013 N29444), минимально допустимый срок программы повышения квалификации составляет 18 часов, по окончании которой выдается удостоверение установленного образца. Врач в процессе своей трудовой деятельности может освоить неограниченное число программ повышения квалификации, однако не реже, чем один раз в пять лет он должен в обязательном порядке пройти образова-

тельный курс для подтверждения квалификации и допуска к сдаче сертификационного экзамена. Это регламентировано Приказом Минздравсоцразвития России от 07.07.2009 N415н (ред. от 26.12.2011) «Об утверждении Квалификационных требований к специалистам с высшим и послевузовским медицинским и фармацевтическим образованием в сфере здравоохранения» (зарегистрировано в Минюсте России 09.07.2009 N14292) и Приказом Минздрава России от 29.11.2012 N982н «Об утверждении условий и порядка выдачи сертификата специалиста медицинским и фармацевтическим работникам, формы и технических требований сертификата специалиста» (зарегистрировано в Минюсте России 29.03.2013 N27918). Для врачей бюджетных учреждений обучение на квалификационных образовательных курсах, преимущественно, бесплатное. Специалисты, работающие в частных клиниках и центрах, оплачивают учебу либо самостоятельно, либо проходят ее за счет работодателя. Такая сложившаяся годами в нашей стране система последипломного, а теперь дополнительного профессионального образования в медицине, как признают большинство авторитетных преподавателей, уже не отвечает современным требованиям подготовки и совершенствования специалистов.

С 2016 года Министерство здравоохранения планирует ввести всеобщую аккредитацию врачей, предусматривающую получение перечня личных допусков на конкретные виды помощи, которые сможет оказывать медработник [2]. Такая система аккредитации, действующая во всем мире, подразумевает модульный принцип построения образовательной программы и модульный принцип получения допуска к разным видам оказания медицинской помощи. Несомненно, такой шаг станет поворотным для всей системы профессионального образования.

Одновременно необходимо отметить,

что без серьезной мотивации вовлечь врачей, особенно работающих в регионах, в процесс постоянного повышения уровня своего профессионального образования очень сложно, так как для этого им надо лично посетить учреждения дополнительного профессионального образования, которые, как правило, находятся в крупных городах. При этом необходимо учитывать сопутствующие учебной командировке существенные экономические затраты, бюджетные и личные, на проезд, проживание, питание. Кроме того, длительное отсутствие ценного, а иногда единственного специалиста на рабочем месте, недовольство по этому поводу пациентов и врачей смежных специальностей, на которых будет возложена необходимость приема пациентов, мешают бесперебойной организации клинического процесса. Понятно, что такая ситуация входит в противоречие и с интересами медицинских администраций, призванных обеспечить четкое функционирование своих учреждений и соблюдение трудового распорядка. При этом вопросы образования специалистов часто отходят на второй план.

Сегодня в России работают более 620000 врачей [3]. Подсчитано, что если каждый из них будет периодически отрываться от работы для профессионального усовершенствования, то примерно 10000 врачей одновременно должны будут оставить работу для учебы. Если большая часть врачей выразит желание проходить обучение хотя бы 1 раз в год, то, учитывая дефицит кадров в регионах (около 30 000 – 40000 специалистов), это парализует работу всей системы здравоохранения.

Дополнительные возможности для повышения профессионального уровня представляют научно-практические мероприятия – конгрессы, конференции, крутые столы, мастер-классы и др. По данным урологического интернет-портала UroWeb.ru в 2013 году на территории России разными организаторами проведено более 50 мероприятий для урологов. Мы рассматриваем конференции как часть продолженного профессионального образования, однако уровень некоторых из них не соответствует требованиям современного образования, нередко из-за односторонней подачи информации под влиянием фармкомпаний и открытого лоббирования их интересов, а также участия в организации мероприятий различных бизнес-структур, озабоченных лишь увеличением собственной прибыли. Все это негативно влияет на образовательную и научную ценность мероприятий.

## ИНТЕРНЕТ В МЕДИЦИНЕ

В настоящее время в России бурными темпами развивается интернет и каналы связи, появляются более совершенные мобильные устройства. Какова активность врачебной аудитории в интернете? По данным ©Synovate Comcon в 2008 году постоянным основным источником информации интернет назвали 14% врачей 6-ти специальностей [4]. Позже эта же компания представила результаты синдикативного исследования MEDI-Q "Мнение практикующих врачей", а также проведенной в 2012 году качественной части комплексного исследовательского проекта "Digital sources, современное информационное пространство и эволюция каналов получения профессиональной информации для врачей" [5, 6]. Данные исследования MEDI-Q получены в апреле 2012 года при опросе 2 840 врачей 6-ти специальностей (терапевты, кардиологи, неврологи, гастроэнтерологи, дерматовенерологи, урологи) в 21 крупном городе [5]. Показательно, что в профессиональной практике Интернет использовали почти две трети (64%) опрошенных врачей [5, 6]. Эволюции подвергается и мнение врачей об интернете, как о перспективном источнике качественной профессиональной информации. Важность интернета отметили 48% специалистов в 2008 г; 61% – в 2012 г и 62% – в 2013 г. [6].

Среди врачей шести специальностей урологи являются наиболее активными пользователями сети. Около 73% урологов пользуются интернетом в профессиональных целях, 46% пользователей оценивают качество получаемой информации с тематических ресурсов как высокое (оценка «5» по пятибалльной шкале). Наибольший интерес у урологов вызывают данные клинических исследований – 55%, обзорные статьи по проблемам урологии – 53%, новости медицины – 58% [5].

На сайте UroWeb.ru мы провели собственный опрос более 1800 врачей, пользующихся доступными урологическими интернет-ресурсами, о том, какую информацию они считают актуальной. Мнения распределились следующим образом: статьи по урологии – 67,6%, новости урологии – 64,1%, профессиональная литература – 48,1%, дистанционные образовательные курсы – 57,7%. Мы установили, что более половины урологов нуждаются и пользуются интернет-ресурсами в образовательных целях.

Преимущества дистанционного обучения для России очевидны: обширная территория страны, 9 часовых поясов, низкая плотность населения (общая по России – 8,7 чел/км<sup>2</sup>). Практически во всех регионах

Восточной Сибири и Дальнего Востока (Республика Саха, Ямало-Ненецкий округ, Чукотский автономный округ) плотность населения значительно ниже средней по стране – 0,03 до 0,3 чел/км<sup>2</sup>. В таких условиях врачам и, в частности, урологам, работающим в регионах сложно посещать образовательные курсы, базирующиеся в крупных центрах. В этих условиях непрерывное повышение квалификации, получение новых знаний и необходимых навыков возможно лишь через дистанционное образование с помощью современных интернет-технологий.

## ДИСТАНЦИОННОЕ ОБРАЗОВАНИЕ: ОПЫТ НИИ УРОЛОГИИ


В ФГБУ «НИИ урологии» Минздрава России имеется уникальный опыт организации и реального проведения образовательных курсов для урологов с использованием дистанционных образовательных технологий (ДОТ).

В 2011 году был открыт образовательный проект UroEdu.ru (<http://uroedu.ru/>), где каждый желающий уролог может бесплатно, без отрыва от основного места работы, пройти образовательные циклы. Нами предложен следующий алгоритм проведения образовательных курсов (рис. 1.)



Рис. 1. Этапы проведения образовательных курсов с использованием ДОТ в НИИ урологии.

Отличительными характеристиками образовательного процесса являются:

1. необходимость электронной регистрации на ресурсе;
2. полное исключение анонимности учащегося – во время регистрации указываются фамилия, имя, отчество, страна, 

город и место работы, научные звания;

3. строгая модерация на протяжении всего курса;

4. интерактивный режим – возможность проведения курсов как в режиме прямой on-line трансляции, так и в режиме записи. Последний метод является предпочтительным, так как предоставляет для урологов определенную степень свободы в выборе времени занятий;

5. тестирование в форме программ-контроля после каждой лекции;

6. независимая автоматическая оценка результатов тестирования, после которой открывается доступ к следующим лекциям;

7. отсутствие возможности прослушать лекции выборочно;

8. возможность общения с профессорско-преподавательским составом;

9. обязательное проведение круглого стола в режиме on-line для обсуждения клинических случаев, ответов на вопросы учащихся;

10. независимая итоговая оценка уровня знаний;

11. привлечение в качестве преподавателей ведущих специалистов в области урологии России, стран СНГ, Европы;

12. выдача сертификата, подписанного преподавателями курса, возможность его скачивания в личном кабинете учащегося на сайте UroEdu.ru, следующий этап - получение сертификата государственного образца;

13. возможность оценки учащимися качества образовательного материала, каждой лекции и курса в целом.

14. длительное хранение в базе данных информации о специалистах, прошедших курс обучения и результатах тестирования.

В 2012-2013 гг. был проведен пилотный образовательный ДОТ-курс по андрологии, включивший в себя 60 лекций, подготовленных и прочитанных известными российскими специалистами в области урологии и андрологии. После него были проведены курсы по темам «Инфекции мочевых путей», «Современный взгляд на ДГПЖ», «Европейский взгляд на ДГПЖ» с международным участием, Российско-Казахстанский дистанционный образовательный курс «Актуальные вопросы лечения заболеваний мочеполовой системы у мужчин» и другие (табл. 1).

В качестве преподавателей мы привлекаем ведущих отечественных и зарубежных специалистов в области урологии и смежных специальностей. Во время проведения курсов широко используем on-line демонстрации "живой хирургии" в исполнении авторитетных специалистов. Впервые такой опыт был получен во время проведения Всероссийской Школы по детской урологии-андрологии (2012, 2013 гг.), ежегодной конференции «Малоинвазивные технологии лечения рака предстательной железы и почки» (2011, 2012 гг.), семинара «Гольмиевый лазер в

урологии» (2012 г.), конференций «Фотодинамическая диагностика и терапия заболеваний мочеполовых органов» (2012 г.), «Малоинвазивные технологии в онкоурологии» (2012 г.). Сейчас такая форма проведения дистанционных образовательных курсов и мероприятий в НИИ урологии стала повседневной практикой.

В целом, в 2012-2013 гг на базе ФГБУ «НИИ урологии» Минздрава России проведено 12 образовательных курсов с использованием ДОТ, которые состояли из 175 лекций, прочитанных 67 преподавателями из 15 научно-образовательных учреждений. Преподавательский состав включал 17 профессоров, 19 – докторов медицинских наук, 21 кандидата медицинских наук. На курсы по всем циклам было зарегистрировано 1798 специалистов (98% из них урологи). Число специалистов, полностью прошедших курсы составило 573 человека.

В настоящее время на этапе подготовки и создания находятся 9 образовательных курсов с использованием ДОТ.

В создании технической площадки для внедрения ДОТ в образовательный процесс в НИИ урологии принимала участие команда IT-специалистов, программно реализовавшая инновационные технические стороны процесса обучения. Кроме названного выше проекта UroEdu.ru, в 2013 году разработаны и внедрены мобильные приложения для смартфонов Uro+ на базе операционных систем Android и iOS, с помощью которых специалисты могут ознакомиться с новостями в урологии, в том числе анонсами образовательных курсов с применением ДОТ и другой профессиональной информацией. В настоящее время аналогов мобильного приложения для урологов Uro+ в российском медицинском интернете нет.

## ОБСУЖДЕНИЕ И ВЫВОДЫ

Различные научные и профессиональные сообщества, учебные организации все шире используют в своей образовательной среде ДОТ с использованием информационно-телекоммуникационных сетей. Однако полностью реализованных проектов по дополнительному профессиональному образованию с использованием ДОТ в области урологии в России на сегодняшний день не существует. Некоторыми учебными заведениями заявлены образовательные программы с использованием ДОТ, которые при близком ознакомлении в полной мере таковыми не являются и требуют того или иного очного участия – на-

**Табл. 1. Список образовательных курсов с использованием ДОТ, проведенных в ФГБУ «НИИ урологии» Минздрава России в 2012–2013 году**

	Название курса	Общее число участников	Число участников, закончивших курс
1	Курс «Андрология»	460	441
2	Курс «Инфекции мочевыводящих путей»	331	204
3	Курс дистанционного образования по теме «Современный взгляд на ДГПЖ»	671	230
4	Российско-казахстанский ДОТ-курс «Актуальные вопросы лечения заболеваний мочеполовой системы у мужчин»	336	131
5	Курс по ДГПЖ и основам реализации Программы «Урология»	366	82
6	Работа в системе дистанционного консультирования NetHealth	156	52
7	Курс для ординаторов НИИ урологии 1 года обучения	15	15
8	Современный взгляд на профилактику, диагностику и лечение РПЖ	158	61
9	Образовательная программа для урологов Воронежской области	80	62
10	Программа «Урология» для регионов	80	52
11	Курс по детской урологии	146	72



пример, для заполнения формы заявки на обучение, где требуется личная подпись курсанта, сдачи итогового экзамена или для получения удостоверения и т.д. На наш взгляд, ценность использования ДОТ в дополнительном профессиональном образовании заключается именно в том, чтобы все этапы – от регистрации на курсах до получения документа об их прохождении – осуществлялись без личного участия курсантов.

Исходя из нашего опыта, образовательная программа с использованием ДОТ:

- должна быть построена по модульному принципу, т. е. иметь в своем составе блоки по нозологиям, видам оказания медицинской помощи (консервативное/оперативное лечение) и т.д.;
- иметь четко определенные временные границы для каждого модуля;
- иметь четкие критерии оценки качества освоения каждого модуля;
- контроль исполнения (тесты, ситуационные и клинические задачи, опросы и т.д.);
- иметь возможность оценки по балльной системе;
- начинаться приемом документов и заканчиваться выдачей официального документа – дистанционно или по почте.

Построенные по таким принципам дополнительные образовательные программы с использованием ДОТ в последующем могут быть интегрированы в систему аккредитации.

Главным фактором, препятствующим развитию дистанционного обучения, является отсутствие достаточной законодательной базы в этой области.

В настоящее время документом, регламентирующим применение дистанционных образовательных технологий (ДОТ), является Приказ Минобрнауки РФ от 6 мая 2005 г. №137 «Об использовании дистанционных образовательных технологий» [7]. В этом Приказе указано, что образовательное учреждение при реализации образовательных программ с использованием ДОТ вправе вести учет результатов образовательного процесса и внутренний документооборот в электронно-цифровой форме в соответствии с Федеральным законом от 10 января 2002 г. № 1-ФЗ «Об электронной цифровой подписи» [8]. Однако тут же сделана оговорка о том, что сохранение сведений о государственной (итоговой) аттестации и личных документах обучающихся на бумажном носителе является обязательным, что усложняет дистанционный характер об-

учения врача и учреждения, проводящего обучение. Это означает, что все документы (дипломы, сертификаты, выданные ранее) должны быть предоставлены большей частью лично, равно как и документы, подтверждающие прохождение образовательных курсов. Также согласно этому Приказу применение ДОТ не исключает возможности проведения учебных, лабораторных и практических занятий, практик, текущего контроля, промежуточной и итоговой аттестаций путем непосредственного взаимодействия преподавателя с обучающимися. Соотношение объема дистанционного и непосредственного взаимодействия преподавателей и курсантами определяется самим образовательным учреждением. Несомненно, что при таком подходе уменьшается роль ДОТ в образовательном процессе врачей в рамках дополнительного профессионального образования.

С 01.07.2013 года Федеральный закон от 10 января 2002 г. № 1-ФЗ «Об электронной цифровой подписи» утратил силу в связи с принятием нового федерального закона 06.04.2011 № 63-ФЗ «Об электронной подписи» [9, 10]. Основные принципы реализации образовательных программ с применением электронного обучения и дистанционных образовательных технологий отражены в статье № 16 нового Федерального закона от 29.12.2012 № 273-ФЗ «Об образовании в Российской Федерации», который вступит в силу с 1 сентября 2013 года [1]. Однако законодательная база недостаточна.

В организации применения ДОТ в урологии есть свои сложности:

- отсутствие у российских ВУЗов достаточного практического опыта в организации полного образовательного цикла с использованием ДОТ;
- отсутствие достаточного практического опыта у преподавателей в организации и проведения образовательных циклов с использованием ДОТ;
- отсутствие полноценной теоретической программы, основанной исключительно на ДОТ, освещающей основные тематики в урологии, так и ее отдельных модулей;
- сложность создания IT-команды (юридические, экономические, этические, профессиональные), не ангажированной фармацевтическими компаниями и другими бизнес-структурами;
- сложность материально-технического обеспечения IT-команды необходимым оборудованием для обеспечения проведе-

ния дистанционного обучения;


- сложность обеспечения взаимодействия IT-команды и преподавателей;
- невозможность выдачи официального документа о прохождении обучения по программам с полноценным использованием ДОТ (сложность применения электронной подписи, отсутствие быстрой обратной связи с курсантами, невозможность и, порой, нежелание учреждений проводить прием документов и сдачу экзаменов дистанционно – возможно это связано с отсутствием такого опыта, т. к. законом это не запрещено);
- отсутствие достаточной законодательной базы, которая бы предусматривала все аспекты организации, проведения и развития ДОТ в медицине.

Дистанционное образование стремительно набирает популярность в США как способ обучения на любом уровне – от краткого профессионального курса до докторской степени. Многие университеты сейчас предлагают постдипломные программы получения степеней с помощью методов дистанционного образования [11, 12, 13]. В модели дистанционного образования студенты не посещают аудиторию в университетском городке, а вместо этого лекции доставляются к ним «дистанционно» посредством таких технологий, как интернет, спутниковое телевидение, видеоконференции и другие электронные способы передачи информации. Для иностранных студентов это означает, что они могут обучаться на получение американской степени, не покидая своей страны. Мы предлагаем изучить опыт зарубежных учебных учреждений и воспользоваться самыми передовыми примерами, адаптировав их для российских специалистов.

С целью реализации дальнейшего развития дистанционных образовательных технологий в системе непрерывного медицинского образования и в частности в урологии мы считаем необходимым:

Изучить опыт Европейской Ассоциации урологов (EAU) и Национальных профессиональных сообществ, таких стран, как США, Франция, Германия.

Необходимо привлечь к организации программ повышения квалификации с использованием ДОТ национальные профессиональные общественные организации.

При этом важно сохранить решающую роль государства в утверждении требований к программам дополнительного образования с использованием дистанционных образовательных технологий, 

стандартизации и систематизации образовательного процесса с точки зрения полноценного осуществления дистанционных технологий, выдаче удостоверений установленного образца, имеющих юридическую силу, выдаче грантов учреждениям на развитие и совершенствование ДОТ, лицензировании дополнительных профессиональных образовательных программ с использованием ДОТ, контроль за проведением и результатами обучения.

Необходим поиск дополнительных источников финансирования – гранты, фонды, работодатели – лечебные учреждения, клиники, сами врачи. Однако надо понимать, что сейчас лишь малая часть врачей готова оплачивать свое образование. Возможно, наличие методов стимулирования со стороны государства и профессиональных сообществ сможет изменить эту ситуацию.

Существующие сегодня тенденции к внедрению ДОТ в дополнительные профес-

сиональные образовательные программы открывают широкие возможности для инновационного, качественного и самое главное непрерывного образования врачей, вне зависимости от места их трудовой деятельности, что особенно актуально для российской действительности [1].

Но для полноценной организации образовательного процесса необходимо скорейшее создание правовых механизмов и нормативной базы процесса дистанционного обучения. ■

### Резюме:

Появление новых технологий в диагностике и лечении заболеваний, новых лекарственных препаратов требует от современного специалиста постоянного совершенствования своих знаний.

По данным на апрель 2013 года для получения профессиональной информации интернет используют 62% врачей. Мы установили, что более половины урологов нуждаются и желали бы воспользоваться интернет-ресурсами в образовательных целях. Учитывая огромные размеры территории России, выходом для постоянного поддержания квалификации и профессиональных навыков и знаний врачей может стать дистанционное образование с помощью современных интернет-технологий.

В ФГБУ «НИИ урологии» Минздрава России имеется уникальный опыт организации и проведения образовательных курсов с использованием дистанционных образовательных технологий (ДОТ). В 2011 году был создан проект UroEdu.ru (<http://uroedu.ru/>) – Образование в урологии, на котором каждый желающий уролог может бесплатно, самостоятельно пройти образовательные циклы.

За 2012-2013 гг нами проведено 12 образовательных курсов с использованием ДОТ, которые состояли из 175 лекций, прочитанных 67 преподавателями из 15 научно-образовательных учреждений. Преподавательский состав включал 17 профессоров, 19 – докторов медицинских наук, 21 кандидата медицинских наук. На курсы по всем циклам было зарегистрировано 1798 специалистов (98% из них урологи). Количество специалистов, полностью прошедших курсы составило 573 человека.

Для полноценной организации образовательного процесса необходимо скорейшее создание правовых механизмов и нормативной базы процесса дистанционного обучения.

**Ключевые слова:** образование в урологии, дистанционные технологии в образовании, интернет в урологии.

**Key words:** education in urology, distant technologies in education, internet, urology.

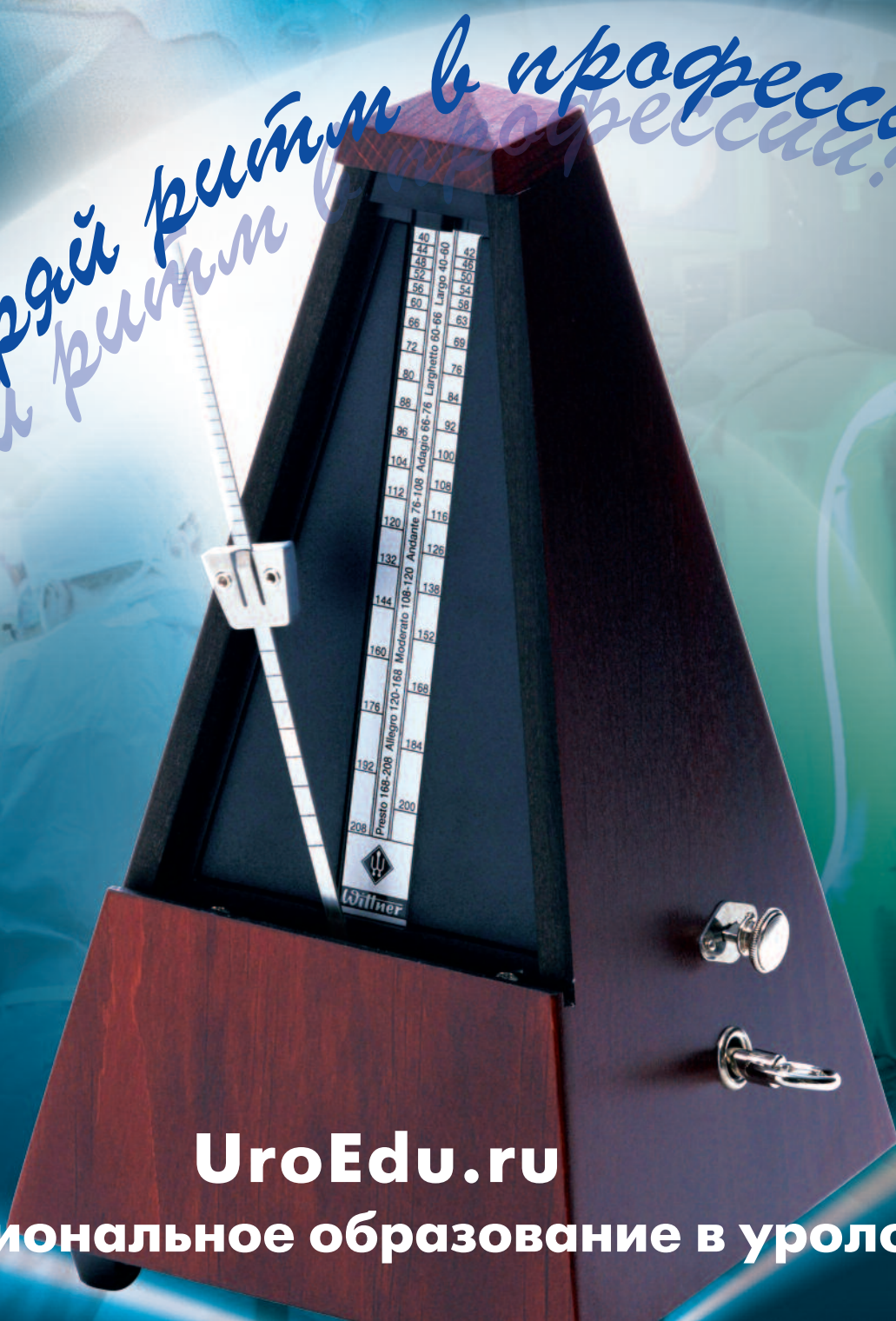
### ЛИТЕРАТУРА

1. Федеральный закон РФ от 29.12.2012 № 273-ФЗ «Об образовании в Российской Федерации». // URL: [base.garant.ru/70291362](http://base.garant.ru/70291362)
2. Интервью В.И. Скворцовой. //Российская газета 31.01.2012. URL: <http://www.rg.ru/2012/01/31/vrachi.html#comments>
3. Вероника Скворцова о федеральных медучреждениях и дефиците врачей. // Форум Общероссийского народного фронта 05.12.2013. URL: [http://www.przrf.ru/news/full/first\\_person/Veronika-Skvortcova-o-federalnyh-med-uchrezhdeniyah/](http://www.przrf.ru/news/full/first_person/Veronika-Skvortcova-o-federalnyh-med-uchrezhdeniyah/)
4. Врачи в Интернете 25.09.2012.// Synovate Comcon HealthCare Division. URL: <http://www.comcon-2.ru/default.asp?artID=2766>
5. Использование и оценка Интернета врачами разных возрастных групп, 18.04.2013. Synovate Comcon HealthCare Division, <http://www.comcon-2.ru/default.asp?artID=2817> –
6. Аполихин О.И., Сивков А.В., Казаченко А.В., Шадеркин И.А., Шадеркина В.А. E-learning в урологии: кто начнет.// Материалы XIII конгресса Российского общества урологов. М., 2013. С. 42-46
7. Приказ Министерства образования и науки Российской Федерации от 6 мая 2005 г. N 137 «Об использовании дистанционных образовательных технологий». // URL: <http://www.rg.ru/2005/08/16/obrazovanie-doc-dok.html>
8. Федеральный закон от 10.01.2002 N 1-ФЗ (ред. от 08.11.2007) "Об электронной цифровой подписи" // URL: [http://www.consultant.ru/document/cons\\_doc\\_LAW\\_72518/](http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_72518/)
9. Федеральный закон от 6 апреля 2011г. № 63-ФЗ «Об электронной подписи».// URL: [www.ca.skbkontur.ru/about/news/213](http://www.ca.skbkontur.ru/about/news/213)
10. Федеральный закон от 10 января 2010 г. № 1-ФЗ «Об электронной цифровой подписи».// URL: <http://www.zakonprost.ru/zakoni/1-fz-ob-ecp>
11. EAU Education Online. //URL: <http://www.uroweb.org/education/eau-education-online/>
12. AUA Scientific Programs and Educational Courses. // URL: <http://www.aua2013.org/program/sp-and-ec.cfm>
13. SUI academy/ e-learning and more. // URL: <http://www.siu-academy.org/Academy.aspx>

# УРОЛОГИЯ



*Же твердый ритм в профессии!  
Же твердый ритм в профессии!*



**UroEdu.ru**

**Профессиональное образование в урологии**

# Особенности вегетативной регуляции функции и кровоснабжения мочевого пузыря и предстательной железы у старых крыс с возрастной гиперплазией предстательной железы в патогенезе ДППЖ и СНМП

**Features of the vegetative regulation and blood supply to the bladder and prostate in old rats with age-related prostatic hyperplasia and their role in the pathogenesis of the benign prostatic hyperplasia and lower urinary tract symptoms**

**V.I. Kirpatovskiy, I.S. Mudraya, K.G. Mkrtychan, I.V. Kabanova, G.D. Efremov, O.N. Nadtochiy, A.V. Kazachenko**

In experiment on 15 male rats of different age it was shown, that old rats in the age of 2 years have definitive age-related changes in the prostate, analogous to the benign prostatic hyperplasia (BPH), in a form of increase in the prostatic mass and typical histological picture. As a part of aging a bladder dysfunction was also denoted in a form of spontaneous contractions' amplitude increase during the storage phase of micturition and in a rise of intravesical pressure in 62,5% of the cases when starting miction, which could be valued as analogue to the lower urinary tract symptom (LUTS) complex, arising in patients with BPH. This data allowed to account a rat model for an adequate model of the BPH. Harmonic analysis of bioimpedance method, developed in the Scientific Institute of Urology, allowed to show the blood flow disturbances in the bladder and prostate at the stage of full bladder and in the beginning of voiding. At that neurogenic activity of the bladder in old rats was almost two times less when compared to young population (aged 5-6 months) and wasn't going up during the voiding begin in a way typical for young rats. Neurogenic activity in the old rats' prostate was also increased, but there was no place for its increase as in young animals. The vegetative balance showed the dominance of the parasympathetic input in the prostate with hyperplasia, while young population tended to have an increased sympathetic influence. In young rats the rapid growth of the parasympathetic activity was evident, while the decrease of this activity could be shown in old rats, which turned to push the balance to the side of sympathetic system. The information obtained in this study shows the disturbances which occur in the vegetative regulation of the blood supply and function of the bladder and prostate during the course of BPH and concordant LUTS.

*В.И. Кирпатовский, И.С. Мудрая, К.Г. Мкртчян, И.В. Кабанова, Г.Д. Ефремов, О.Н. Надточий, А.В. Казаченко*  
ФГБУ «НИИ урологии» Минздрава России

**Д**оброкачественная гиперплазия предстательной железы (ДППЖ) является одним из наиболее распространенных урологических заболеваний мужчин пожилого возраста [1-4]. Патогенез развития ДППЖ до настоящего времени вызывает дискуссию, поскольку накапливающиеся научные данные расширяют спектр факторов, играющих роль в развитии этой патологии. Помимо возрастных изменений гормонального фона, связанных с повышенной трансформацией тестостерона в метаболически более активный дигидротестостерон за счет усиления активности фермента 5 $\alpha$ -редуктазы [5, 6], на активность пролиферации клеток предстательной железы (ПЖ) могут влиять концентрация эстрогенов и увеличение соотношения эстрогены/андрогены [7, 8], усиление секреции инсулина и инсулиноподобного фактора роста, пролактина [9-11], а также хроническое нарушение кровоснабжения ПЖ, приводящее к тканевой гипоксии [12-15]. Сложность интерпретации данных о патогенезе ДППЖ усугубляется тем, что не имеется четких данных о корреляции концентрации андрогенов и эстрогенов в крови и их концентрации в ткани ПЖ [6, 16, 17], о причинах повышения активности 5 $\alpha$ -редуктазы [18, 19] в связи с разнонаправленным влиянием активации  $\alpha$ - и  $\beta$ -рецепторов эстрогенов на пролиферативную активность клеток [20, 21], а также практически отсутствием данных о взаимосвязи этих факторов с ухудшением кровоснабжения ПЖ. Неясны также механизмы, ведущие к формированию симптомов нижних мочевых путей (СНМП) у больных ДППЖ, которые нередко являются основной причиной об-

ращения пациента к врачам, – насколько они обусловлены гормональными факторами или ухудшением кровоснабжения тазовых органов [22-25].

Экспериментальные исследования на животных могут внести существенный вклад в уточнение патогенеза ДППЖ. Используемую большинством исследователей модель индукции ДППЖ большими дозами препаратов тестостерона [26-28] нельзя признать физиологичной. В связи с этим мы исследовали возможность использования возрастных изменений в ПЖ и мочевом пузыре (МП) старых крыс в качестве модели ДППЖ и сопутствующих расстройств мочеиспускания, и на этой модели изучить особенности регуляции кровоснабжения и нейрогенной регуляции МП и ПЖ.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Эксперименты проведены на 15 самцах белых беспородных крыс двух возрастных групп. 1-ю группу составили молодые половозрелые крысы в возрасте 5-6 мес. массой тела 180-260 г (n=7), а 2-ю группу составили старые крысы в возрасте двух лет с массой тела 380-440 г (n=8).

В условиях эфирного наркоза путем нижнесрединной лапаротомии выделяли МП и ПЖ. МП катетеризировали в области верхушки укороченным внутривенным полипропиленовым катетером № 20G, соединенным через 3-ходовой кран с датчиком давления и системой для инфузии мочевого пузыря.

Состояние кровоснабжения и нейрогенной вегетативной регуляции МП и ПЖ исследовали методом гармонического

анализа биоимпеданса [29, 30]. Для этого подшивали диагностические электроды в область верхушки и шейки МП, а также к боковым долям ПЖ (рис. 1).

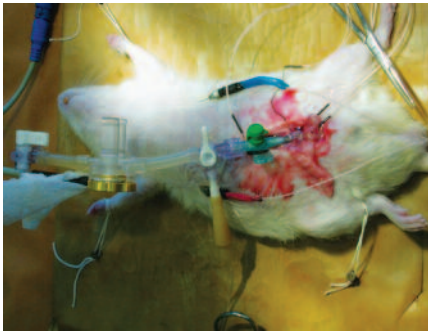


Рис. 1. Катетерированный МП и наложенные диагностические электроды на МП и ПЖ крысы

Регистрацию параметров импеданса и их анализ проводили с помощью оригинального аппаратно-программного комплекса, разработанного в НИИ урологии Минздрава России совместно с НПФ «Биола». Амплитудные спектры колебаний биоимпеданса автоматически вычислялись методом быстрого преобразования Фурье в частотной полосе 0.05–15.0 Гц. Полученные спектры содержали низкочастотный пик Майера M1 (0.2 Гц), респираторный пик R1 на частоте дыхания крысы (0,8-1 Гц), кардиальный пик C1 на частоте их сердцебиения (3,5-5 Гц), а также последующие гармоники этих пиков меньшей амплитуды (рис. 2). В соответствии с современными представлениями и ранее проведенными исследованиями принимали, что пики M1 и R1 отражают уровень активности регионарных симпатических и парасимпатических влияний соответственно, а пик C1 - состояние кровообращения в исследуемом органе [29, 30].

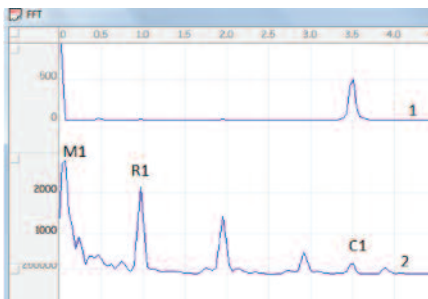


Рис. 2. Типичный спектр ЭКГ (1) и колебаний импеданса (2) МП интактной крысы. M1 – пик Майера, R1 – респираторный пик, C1 – кардиальный пик, совпадающий по частоте с частотой сердечных сокращений (пик на спектре ЭКГ)

Импеданс МП и ПЖ регистрировали одновременно с внутрипузырным давлением при естественном постепенном наполнении МП мочой, а затем во время инфузионной цистометрии через цисто-

стомический катетер. По достижении максимальной емкости МП у наркотизированных крыс происходило мочеиспускание, при котором эвакуировалась лишь часть мочи, и в дальнейшем при продолжающейся инфузии осуществлялось ее дробное выделение при сохранении повышенного внутрипузырного давления (рис. 3).

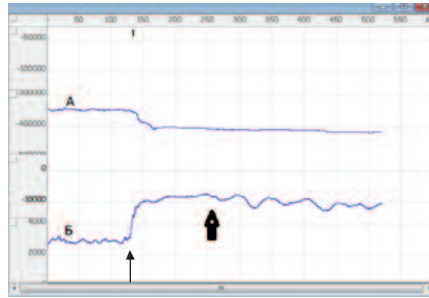


Рис. 3. Пример записи базового импеданса мочевого пузыря (А) и внутрипузырного давления (Б) до и во время его инфузии. Начало инфузии указано тонкой стрелкой, начало мочеиспускания – толстой стрелкой

В конце эксперимента удаляли ПЖ и МП, определяли их массу взвешиванием и брали образцы тканей для проведения гистологического исследования, которое осуществляли по стандартной методике с окраской гистологических срезов гематоксилином и эозином.

Цифровые данные обрабатывали статистически с оценкой достоверности различий в исследуемых группах по методу Стьюдента с использованием t-критерия.

### РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

На первом этапе мы изучили несколько возрастных морфологические и функциональные изменения ПЖ и МП старых крыс соответствуют изменениям, характерным для ДГПЖ.

Результаты исследования показали, что у старых крыс (2-я группа) масса ПЖ оказалась достоверно больше по сравнению с молодыми крысами (1-я гр.), как в абсолютных величинах (1,69±0,07 г. и 0,82±0,04 г. соответственно, p<0,001), так

и относительно массы тела животного (0,41±0,02% и 0,27±0,01% соответственно, p<0,001), что свидетельствует о развитии возрастной гиперплазии ПЖ. Гистологическое исследование также выявило морфологические признаки, характерные для ДГПЖ, заключающиеся в увеличении количества и размеров ацинусов с гиперплазированным эпителием, клетки которого содержали полиморфные гиперхромные ядра, расположенные в несколько рядов и образующие сосочковые структуры, вдающиеся в просвет ацинусов (рис. 4).

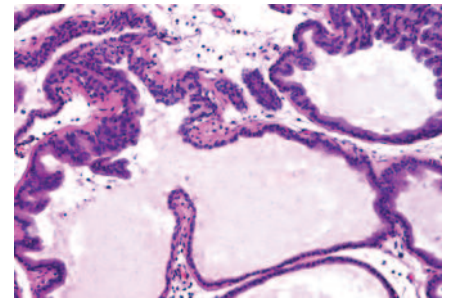


Рис. 4. Гистологическая картина ПЖ старых крыс (2-я гр.). Окраска гематоксилином и эозином. Ув. 200х

Масса МП была больше у 5 из 8 крыс 2-й группы (0,23±0,04 г) по сравнению с 1-й гр. (0,08±0,01 г, p<0,01). При гистологическом исследовании выявили признаки умеренной гипертрофии детрузора, проявляющиеся в утолщении мышечной оболочки с более массивными пучками гладкомышечных волокон. Между пучками лейомиоцитов появлялись выраженные прослойки соединительной ткани. У остальных 3-х крыс масса МП и гистологическая картина не отличались от нормы, выявляемой у молодых крыс 1-й группы.

Результаты цистометрии показали, что в фазу накопления мочи исходное внутрипузырное давление (Pdet) и амплитуда его спонтанных колебаний у старых крыс были достоверно выше, чем у молодых крыс (табл. 1). При инфузионной цистометрии начало мочеиспускания у 5 из 8 старых крыс (62,5%) происходило при более высоком Pdet, ■

Таблица 1. Показатели цистометрии у крыс разного возраста (см. водн. ст.)

	Молодые крысы (1-я гр.)	Старые крысы (2-я гр.)	P
<b>Pdet исходное</b>	11,7±0,4	15,3±0,3	<0,001
<b>Pdet при мочеиспускании</b>	38,4±2,1	42,8±2,6	>0,05
<b>% крыс с Pdet при мочеиспускании &gt;40 см. водн. ст.</b>	0%	62,5%	<0,01
<b>Колебания Pdet в фазу накопления</b>	2,1±0,3	11,8±0,4	<0,001
<b>Колебания Pdet в фазу постоянной инфузии</b>	4,5±0,3	8,2±0,5	<0,001

чем у молодых животных (42,3-50 и 31,2-39,5 см. водн ст., соответственно), что отражало повышение тонуса сфинктера уретры и ее сопротивления току мочи. У 3-х других старых крыс Pdet при начале мочеиспускания не отличалось от нормы (31,8-39,8 см водн. ст.), в связи с чем различия по группе в целом оказались статистически недостоверными. Именно у этих крыс не было отмечено признаков гипертрофии детрузора. Увеличенная амплитуда спонтанных колебаний Pdet наблюдалась у всех крыс 2-й гр. независимо от наличия или отсутствия признаков повышения сопротивления уретры и гипертрофии детрузора. На фоне продолжающейся инфузии колебания Pdet у крыс 1-й гр. увеличивались, но не достигали таких высоких значений, как во 2-й гр.

Совокупность этих данных позволила нам считать, что возрастные изменения в ПЖ и МП старых крыс в целом соответствуют патофизиологическим процессам, сопровождающим развитие ДГПЖ у человека, а именно: увеличение массы ПЖ с гистологическими признаками ДГПЖ, повышение сопротивления уретры, умеренная гипертрофия МП и усиление самопроизвольной активности. Это дало нам основание для дальнейшего изучения возрастных изменений состояния вазомоторной и нейровегетативной регуляции в этих органах с целью уточнения их роли в патогенезе ДГПЖ.

Развитие возрастной ДГПЖ сопровождалось существенными изменениями регуляции кровоснабжения, как в этом органе, так и в МП. Кардиальный пик импедансного спектра ПЖ, характеризующий состояние интраорганного кровообращения, при физиологическом наполнении МП у крыс 1-й гр. составляла  $9,4 \pm 0,5$  мОм, а во 2-й гр. –  $8,9 \pm 0,5$  мОм, но при переполнении МП во время инфузионной цистометрии в 1-й группе этот показатель возрастал более чем в 2,5 раза (достигая  $26,2 \pm 2,6$  мОм), тогда как у крыс 2-й группы он уменьшался до  $7,2 \pm 0,4$  мОм (рис. 5А). Различия между группами оказались высоко достоверными ( $p < 0,001$ ). Схожие изменения происходили и в регуляции кровообращения МП. При его физиологическом наполнении кардиальный пик в 1-й и 2-й группах составлял  $48,7 \pm 3,4$  и  $35,8 \pm 2,9$  мОм соответственно, но при его переполнении во время инфузионной цистометрии у молодых крыс кровообращение интенсифицировалось (пик С1 возрастал до  $148,6 \pm 11,8$  мОм), тогда как у ста-

рых крыс отмечалась лишь недостоверная тенденция к росту пика С1 ( $43,7 \pm 3,8$  мОм) (рис. 5Б). Различия между группами также оказались высоко достоверными ( $p < 0,001$ ).

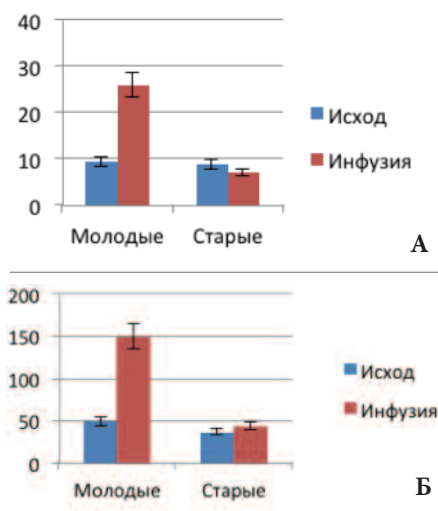


Рис. 5. Изменение кардиального пика С1 импедансного спектра ПЖ (А) и МП (Б) у крыс разных возрастных групп до и на фоне инфузионной цистометрии (мОм)

Таким образом, увеличение функциональной нагрузки, связанной с эвакуацией мочи, у старых крыс не сопровождалось интенсификацией кровоснабжения ПЖ и МП, наблюдаемой в норме у молодых крыс, а наоборот, вызывало его ухудшение, что указывало на существенные возрастные изменения сосудистой вегетативной регуляции этих органов.

Различия между исследованными группами проявлялись в том, что у молодых крыс исходная активность как

симпатического (пик М1), так и парасимпатического (пик R1) отделов автономной нервной системы МП оказалась достоверно выше, чем у старых крыс, а их соотношение указывало на относительное возрастание функциональной значимости парасимпатической активности у старых крыс (уменьшение показателя М1/R1) (табл. 2). Суммарная нейрогенная активность, которую определяли по обоим пикам, отражающим активность симпатической и парасимпатической автономной нервной системы, у крыс 2-й группы была значительно снижена, и не наблюдалось ее интенсификации в фазу мочеиспускания, что было характерно для молодых крыс 1-й группы. Эти данные косвенно свидетельствуют в пользу мнения ряда авторов о частичной функциональной денервации МП при инфравезикальной обструкции, вызванной ДГПЖ [31, 32]. Парасимпатическая стимуляция МП при мочеиспускании у молодых крыс резко возрастала, что соответствует общепринятым представлениям о роли холинэргического звена в инициации мочеиспускания [33, 34], тогда как у старых крыс регионарная парасимпатическая активность достоверно не менялась. В результате, преобладание симпатической активности в фазу накопления мочи ( $M1/R1 > 1$ ) у молодых крыс при мочеиспускании менялось на преобладание парасимпатической активности ( $M1/R1 < 1$ ), а у старых крыс во время эвакуаторной фазы преимущество симпатических влияний сохранялось и даже усиливалось (возрастание  $M1/R1$ ).

Таблица 2. Пики М1 и R1 (мОм) и их соотношение в спектре импедансов МП и ПЖ у крыс 1-й и 2-й групп

Показатели	Молодые крысы (1-я группа)		Старые крысы (2-я группа)	
	Исходн. данные	Инфузия	Исходн. данные	Инфузия
<b>Мочевой пузырь</b>				
<b>M1</b>	821±43	582±37	392±31***	457±34
<b>R1</b>	481±29	1505±48	272±19**	216±16***
<b>M1/R1</b>	1,71±0,11	0,39±0,04	1,44±0,08*	2,12±0,12***
<b>MR</b>	952±38	1613±36	477±27***	506±24***
<b>Предстательная железа</b>				
<b>M1</b>	53±3	87±6	60±4	45±3***
<b>R1</b>	45±2	81±7	66±5*	76±5
<b>M1/R1</b>	1,19±0,08	1,08±0,06	0,92±0,05*	0,59±0,03***
<b>MR</b>	70±3	19±5	89±4**	88±3***

Примечание. Достоверность разницы результатов между 1-й и 2-й гр.: \* -  $p < 0,05$ , \*\* -  $p < 0,01$ , \*\*\* -  $p < 0,001$ .

В отношении ПЖ достоверных различий по показателям симпатической и парасимпатической нервной активности при функциональном наполнении МП между группами не выявили, тогда как их соотношение было различным: у молодых крыс преобладала симпатическая активность ( $M1/R1 > 1$ ), а у старых преобладала парасимпатическая активность ( $M1/R1 < 1$ ). В фазу постоянной инфузии МП активность обоих звеньев вегетативной регуляции ПЖ у молодых крыс возрастала пропорционально, и их соотношение существенно не менялось, тогда как у старых крыс происходило уменьшение показателя симпатической активности на фоне возрастания парасимпатических воздействий, и, в результате, преобладание парасимпатического звена усиливалось.

## ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Проведенные исследования показали, что формирование ДГПЖ сопровождается выраженными регионарными изменениями нейрогенной и сосудистой регуляции ПЖ и МП в зависимости от функции детрузора. Если в норме при переполнении МП и инициации мочеиспускания наблюдали интенсификацию кровообращения в МП и ПЖ, то у старых крыс с ДГПЖ этого не происходило. Эти изменения сопровождались ослаблением нейрогенной вегетативной активности у крыс с ДГПЖ, как в отношении ПЖ, так и МП. При этом в ПЖ наблюдалось относительное преобладание парасимпатических влияний над симпатическими, тогда как в норме наблюдалась обратная картина, а в МП крыс с ДГПЖ преобладала симпатическая активность как в фазу функционального покоя, так и в фазу инициации мочеиспускания, тогда как в норме при

инициации мочеиспускания соотношение адreno-холинэргических влияний сдвигалось в сторону парасимпатикуса. Функциональная значимость выявленных различий состоит в том, что сократительная активность выходного отдела МП и ПЖ опосредуется активацией парасимпатического отдела автономной нервной системы, реализуемой через  $M_3$ -холинорецепторы [35, 36], в связи с чем преобладание холинэргических влияний на гиперплазированную ПЖ может инициировать повышение ее тонуса, увеличивая сопротивление уретры току мочи, что мы зарегистрировали у части крыс в виде повышения  $P_{det}$  при инициации мочеиспускания. Отсутствие усиления парасимпатической стимуляции МП при мочеиспускании у крыс с ДГПЖ может свидетельствовать об ослаблении эвакуаторной функции детрузора. Однако взаимосвязь между изменением соотношений симпато-вагусной регуляции МП и его функций может быть сложнее, как показали наши исследования и данные [35] о синэргичном действии симпатической и парасимпатической систем в реализации сокращения выходного отдела МП и ПЖ.

Развитие гиперактивности детрузора при ДГПЖ, проявляющейся в наших опытах усилением спонтанных колебаний  $P_{det}$  у крыс 2-й группы в фазу накопления мочи, может быть связано с изменениями в системе регуляции кровоснабжения МП. Ухудшение кровоснабжения переполненного МП в экспериментах на животных с моделированием хронической инфравезикальной обструкции, имитирующим уродинамические расстройства при ДГПЖ, сопровождается развитием гиперактивности детрузора [37-40]. При этом в МП находили увеличение количества c-kit-позитивных интерстициальных клеток, способных к генерации ритмичных колебаний

трансмембранного потенциала, то есть, обладающих пейсмейкерной активностью, получивших название «интерстициальные клетки, подобные клеткам Кахаля» (в англоязычной литературе «interstitial Cajal-like cells», сокращенно ICC) [41, 42]. Увеличение их количества и активности приводит к интенсификации спонтанных колебаний тонуса гладкомышечных клеток детрузора, вызывая ощущения urgency и приводя к учащению мочеиспусканий [43]. В ткани гиперактивного МП (как у больных, так и у экспериментальных животных) находили увеличенное количество ICC [44, 45]. Показана также анатомическая и функциональная взаимосвязь интерстициальных ICC с вегетативной нервной системой МП, причем эти клетки могут являться посредниками между интрамуральными нейронами и гладкомышечными клетками детрузора [46-48].

Таким образом, изменения вегетативной регуляции МП и нарушение его кровоснабжения при развитии ДГПЖ могут быть факторами патогенеза дисфункции детрузора, проявляющейся у больных ДГПЖ в виде СНМП.

В наших экспериментах выявилась также тесная функциональная взаимосвязь МП и ПЖ в отношении регуляции кровоснабжения этих органов. В обеих группах выявили однонаправленные изменения их кровоснабжения. Увеличение кровотока в МП молодых крыс при его наполнении сопровождалось усилением кровоснабжения ПЖ, и наоборот, ухудшение кровоснабжения переполненного МП старых крыс сочеталось с ухудшением кровоснабжения гиперплазированной ПЖ. Полученные данные могут указывать на патогенетическую роль ухудшения кровоснабжения ПЖ в развитии ДГПЖ, однако, этот вопрос требует дополнительных исследований. ■

## Резюме:

В экспериментах на 15 крысах-самцах разного возраста показано, что у старых крыс в возрасте 2 года в предстательной железе (ПЖ) развиваются возрастные изменения, аналогичные ДГПЖ, проявляющиеся в увеличении массы железы и характерной гистологической картины. При этом также выявили дисфункцию мочевого пузыря (МП) в виде увеличения амплитуды его спонтанных сокращений в фазу накопления мочи и увеличения в 62,5% случаев внутрипузырного давления, при котором начиналось мочеиспускание, что можно считать аналогом симптомокомплекса нижних мочевых путей (СНМП) у больных ДГПЖ. Эти данные позволили считать возрастные изменения ПЖ и МП у старых крыс адекватной моделью ДГПЖ.

С помощью разработанного в НИИ урологии метода гармонического анализа биоимпеданса выявили ухудшение кровоснабжения ПЖ и МП при полном наполнении МП и инициации мочеиспускания. При этом нейрогенная активность МП у старых крыс была снижена практически в 2 раза по сравнению с молодыми животными (возраст 5-6 мес.) и не возрастала при инициации мочеиспускания, что было характерно для молодых крыс. Нейрогенная активность ПЖ у старых крыс была усилена, но также не активизировалась при мочеиспускании, как у молодых животных. Симпато-парасимпатический баланс в гиперплазированной ПЖ указывал на преобладание парасимпатических влияний, тогда как у молодых крыс превалировали симпатические влияния. При мочеиспускании парасимпатическая активность резко возрастала в МП молодых крыс, тогда как у старых крыс она ослабевала, что приводило к преобладанию симпатических влияний. Полученные данные свидетельствуют о нарушениях вегетативной регуляции кровоснабжения и функции МП и ПЖ в патогенезе ДГПЖ и СНМП.

**Ключевые слова:** доброкачественная гиперплазия предстательной железы, ДГПЖ, патогенез, кровоснабжение предстательной железы и мочевого пузыря, вегетативная регуляция, гармонический анализ биоимпеданса.

**Key words:** benign prostatic hyperplasia, BPH, pathogenesis, blood supply, bladder, prostate, vegetative regulation, harmonic analysis of bioimpedance.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Доброкачественная гиперплазия предстательной железы. [Под ред. Н.А. Лопаткина]. М., 1999. 216 с.
2. Пытель Ю.А., Винаров А.З. Этиология и патогенез доброкачественной гиперплазии предстательной железы. // В кн. Доброкачественная гиперплазия предстательной железы. М. 1999. С.21-36.
3. Kirby R. Improving lower urinary tract symptoms in BPH. // Practitioner. 2011. Vol. 255, N 1739. P. 15-19.
4. Stroup SP, Palazzi-Churas K, Kopp RP, Parsons JK. Trends in adverse events of benign prostatic hyperplasia (BPH) in the USA, 1998 to 2008. // BJU Int. 2012. Vol. 109, N 1. P. 84-87.
5. Azzouzi F, Godoy A, Li Y, Mohler J. The 5 alpha-reductase isozyme family: a review of basic biology and their role in human diseases. // Adv Urol. 2012. Vol. 2012. doi: 10.1155/2012/530121.
6. Kobayashi H, Gotanda K, Shibata Y, Watanabe J, Nakano Y, Shinbo A, Suzuki K. Suppressing effects of the antiandrogen agent, chlormadinone acetate and the 5alpha-reductase inhibitor, dutasteride on prostate weight and intraprostatic androgen levels in rats. // Arzneimittelforschung. 2011. Vol. 61, N 9. P. 515-520.
7. Roberts RO, Jacobson DJ, Rhodes T, Klee GG, Leiber MM, Jacobsen SJ. Serum sex hormones and measures of benign prostatic hyperplasia. // Prostate. 2004. Vol. 61, N 2. P. 124-131.
8. Wu JH, Jiang XR, Liu GM, Liu XY, He GL, Sun ZY. Oral exposure to low-dose bisphenol A aggravates testosterone-induced benign hyperplasia prostate in rats. // Toxicol Ind Health. 2011. Vol. 27, N 9. P. 810-819.
9. Vikram A, Jena G. Role of insulin and testosterone in prostatic growth: who is doing what? // Med Hypotheses. 2011. Vol. 76, N 4. P. 474-478.
10. Hammarsten J, Peeker R. Urological aspects of the metabolic syndrome. // Nat Rev Urol. 2011. Vol. 8, N 9. P. 483-494.
11. Wang Z, Olumi AF. Diabetes, growth hormone-insulin-like growth factor pathways and association to benign prostatic hyperplasia. // Differentiation. 2011. Vol. 82, N 4-5. P. 261-271.
12. Kojima M, Ochiai A, Naya Y, Okihara K, Ukimura O, Miki T. Doppler resistive index in benign prostatic hyperplasia: correlation with ultrasonic appearance of the prostate and infravesical obstruction. // Eur Urol. 2000. Vol. 37, N 4. P. 436-442.
13. Berger AP, Horninger W, Bektic J, Pelzer A, Spranger R, Bartsch G, Frauscher F. Vascular resistance in the prostate evaluated by colour Doppler ultrasonography: is benign prostatic hyperplasia a vascular disease? // BJU Int. 2006. Vol. 98, N 3. P.587-590.
14. Abdelwahab O, El-Barkly E, Khalil M.M, Kamar A. Evaluation of the resistive index of prostatic blood flow in benign prostatic hyperplasia. // Int. Braz. J. Urol. 2012. Vol 38, N 2. P. 250-255.
15. Tsuru N, Kurita Y, Masuda H, Suzuki K, Fujita K. Role of Doppler ultrasound and resistive index in benign prostatic hypertrophy. // Int J Urol. 2002. Vol. 9, N 8. P. 427-430.
16. Shidaifat F, Lin YC. Testosterone effect on the expression of genes that mediate testosterone metabolism and genes that mediate the effect of those metabolites on the prostate. // Life Sci. 2012. Vol. 91, N 5-6. P. 194-198.
17. Kumar R, Verma V, Sarawat A, Maikhuri JP, Jain A, Jain RK, Sharma VL, Dalela D, Gupta G. Selective estrogen receptor modulators regulate stromal proliferation in human benign prostatic hyperplasia by multiple beneficial mechanisms-action of two new agents. // Invest New Drugs. 2012. Vol. 30, N 2. P. 582-593.
18. Li J, Ding Z, Wang Z, Lu JF, Maity SN, Navone NM, Logothetis CJ, Mills GB, Kim J. Androgen regulation of 5alpha-reductase isoenzymes in prostate cancer: implications for prostate cancer prevention. // PLoS One. 2011. Vol. 6, N 12. doi: 10.1371/journal.pone.0028840.
19. Chang KH, Li R, Papari-Zareei M, Watumull L, Zhao YD, Auchus RJ, Sharif N. Dihydrotestosterone synthesis bypasses testosterone to drive castration-resistant prostate cancer. // Proc Natl Acad Sci U S A. 2011. Vol.108, N 33. P. 13728-13733.
20. Ho CK, Habib FK. Estrogen and androgen signaling in the pathogenesis of BPH. // Nat Rev Urol. 2011. Vol. 8, N1. P.29-41.
21. Hu WY, Shi GB, Lam HM, Hu DP, Ho SM, Madueke IC, Kajdacsy-Balla A, Prins GS. Estrogen-initiated transformation of prostate epithelium derived from normal human prostate stem-progenitor cells. // Endocrinology. 2011. Vol. 152, N 6. P.2150-2163.
22. Кирпатовский В.И., Плотников Е.Ю., Мудрая И.С., Хромов Р.А., Ревенко С.В., Зоров Д.Б. Ишемия мочевого пузыря, как причина его дисфункции после острой задержки мочи. // Экспериментальная и клиническая урология.2012. №3. С. 9-14.
23. Shigehara K, Sugimoto K, Konaka H, Iijima M, Fukushima M, Maeda Y, Mizokami A, Koh E, Origasa H, Iwamoto T, Namiki M. Androgen replacement therapy contributes to improving lower urinary tract symptoms in patients with hypogonadism and benign prostatic hypertrophy: a randomised controlled study. // Aging Male. 2011. Vol. 14, N 1. P. 53-58.
24. Shinbo H, Kurita Y, Nakanishi T, Imanishi T, Otsuka A, Furuse H, Mugiya S, Ozono S. Resistive index: a newly identified predictor of outcome of transurethral prostatectomy in patients with benign prostatic hyperplasia. // Urology. 2010. Vol. 75, N 1. P. 143-147.
25. Mitterberger M, Pallwein L, Gradl J, Frauscher F, Neuwirt H, Leunhartsberger N, Strasser H, Bartsch G, Pinggera GM. Persistent detrusor overactivity after transurethral resection of the prostate is associated with reduced perfusion of the urinary bladder. // BJU Int. 2007. Vol. 99, N 4. P. 831-835.
26. Jang H, Ha US, Kim SJ, Yoon BI, Han DS, Yuk SM, Kim SW. Anthocyanin extracted from black soybean reduces prostate weight and promotes apoptosis in the prostatic hyperplasia-induced rat model. // J Agric Food Chem. 2010. Vol. 58, N 24. P.12686-12691.
27. Shin IS, Lee MY, Ha HK, Seo CS, Shin HK. Inhibitory effect of Yukmijihwangtang, a traditional herbal formula against testosterone-induced benign prostatic hyperplasia in rats. // BMC Complement Altern Med. 2012. Vol. 12. P. 48.
28. Nahata A, Dixit VK. Ganoderma lucidum is an inhibitor of testosterone-induced prostatic hyperplasia in rats. // Andrologia. 2012. Vol. 44, Suppl 1. P. 160-174.
29. Мудрая И.С., Ибрагимов А.Р., Кирпатовский В.И., Ревенко С.В., Нестеров А.В., Гаврилов И.Ю. Оценка функционального состояния мочевого пузыря методом Фурье-импедансной цистометрии. // Экспериментальная и клиническая урология. 2010. №3. С. 21-26.
30. Кирпатовский В.И., Мудрая И.С., Ревенко С.В., Нестеров А.В., Гаврилов И.Ю., Хромов Р.А., Бабулян А.Ю. Оценка интраурального кровотока и нейрогенной регуляции в интактном и гипертрофированном мочевом пузыре с помощью гармонического анализа биоимпеданса. // Бюлл. экспер. биол. мед. 2012. Т. 153, №4. С. 422-427.
31. Zhou Y, Ling E.A. Nitric oxide synthase - Its distribution and alteration in the intramural ganglia of the urinary bladder in normal and urethra-obstructed guinea pigs. // Ann Acad. Med. Singapore. 1999. Vol. 28, N 1.P. 49-61.
32. Sibley GN. A comparison of spontaneous and nerve-mediated activity in bladder muscle from man, pig and rabbit. // J Physiol. 1984. Vol. 354. P. 431-443.
33. Fetscher C, Fleichman M, Schmidt M, Kregge S, Michel MC. M(3) muscarinic receptors mediate contraction of human urinary bladder. // Br J Pharmacol. 2002. Vol. 136, N 5. P. 641-643.
34. Choppin A. Muscarinic receptors in isolated urinary bladder smooth muscle from different mouse strains. // Br J Pharmacol. 2002. Vol. 137. P. 522-528.
35. Roosen A, Blake-James BT, Wood D, Fry CH. Clinical and experimental aspects of Adreno-muscarinic synergy in the bladder base and prostate. // NeuroUrol Urodyn. 2009. Vol. 28, N8. P. 938-43. doi: 10.1002/nau.20742.
36. White CW, Short JL, Haynes JM, Matsui M, Ventura S. Contractions of the mouse prostate elicited by acetylcholine are mediated by M(3) muscarinic receptors. // J Pharmacol Exp Ther. 2011. Vol. 339, N3. P. 870-7. doi: 10.1124/jpet.111.186841.
37. Drake MG, Hedlund P, Harvey JI, Pandita RK, Andersson KE, Gillespie JL. Partial outlet obstruction enhances modular autonomic activity in the isolated rat bladder. // J Urol. 2003. Vol. 170. P. 276-279.
38. Kwak TI, Lee JG. Inhibitory effects of propiverin, atropine and oxybutinin on bladder instability in rats with infravesical outlet obstruction. // BJU. 1998. Vol. 82, N 2. P. 272-277.
39. Chai TC, Gelmalmaz H, Andersson KE, Tuttle JB, Steers WD. Persistently increased voiding frequency despite relief of bladder outlet obstruction. // J Urol. 1999. Vol. 161, N 5. P. 1689-1693.
40. Berggren T, Uvelius B. Cystometrical evaluation of acute and chronic overdistension of the urinary bladder. // Urol Res. 1998. Vol. 26, N 5. P. 325-330.
41. McCloskey KD. Interstitial cells of Cajal in the urinary tract. // Handb Exp Pharmacol. 2011. Vol. 202. P. 233-254.
42. Okada S, Kojima Y, Kubota Y, Mizuno K, Sasaki S, Kohri K. Attenuation of bladder overactivity in KIT mutant rats. // BJU Int. 2011. Vol. 108, N 2, Pt 2. P. 97-103.
43. Brandling AF. A myogenic basis for the overactive bladder. // Urol. 1997. Vol. 50. P. 57-67.
44. Biers SM, Reynard JM, Doore T, Bradling AF. Functional effects of a c-kit tyrosine inhibitor on guinea-pig and human detrusor. // BJU Int. 2006. Vol. 97. P. 612-616.
45. Hashitani H. Interaction between interstitial cells and smooth muscles in the lower urinary tract and penis. // J Physiol. 2006. Vol. 576, N 3. P. 707-714.
46. McCloskey KD. Interstitial cells in the urinary bladder - localization and function. // Neurosci Urodyn. 2010. Vol. 29, N 1. P. 82-87.
47. Johnston L, Carson C, Lyons AD, Davidson RA, McCloskey KD. Cholinergic-induced Ca2+ signaling in interstitial cells of Cajal from the guinea pig bladder. // Amer J Physiol, Renal Physiol. 2008. Vol. 294, N 3. P. 645-655.
48. Fang Q, Yang J, Pan JH, Li WB, Shen WH, Li LK, Wang YQ, Fang JL, Ding LL, Song B. Morphological study on the role of ICC-like cells in detrusor neuro-modulation of rat urinary bladder. // Zhonghua Wai Ke Za Zhi. 2008. Vol. 46, N 20. P. 1542-1545.





# Дайджест УРОЛОГИИ



- ➤ Профессиональное **БЕСПЛАТНОЕ** издание для урологов, онкологов, урогинекологов, андрологов, детских урологов, фитизиоурологов и врачей смежных специальностей, научных работников, ординаторов, аспирантов.
- ➤ Информация о современных методах профилактики, диагностики и лечения урологических заболеваний, результаты клинических исследований, научные аналитические обзоры, оригинальные дискуссионные статьи по фундаментальным и прикладным проблемам урологии, материалы конференций и съездов, лекции ведущих российских и зарубежных специалистов, эксклюзивные клинические случаи, новые медицинские технологии, написанные в новостном формате.
- ➤ Открытый бесплатный доступ на сайте журнала

# Функциональные результаты радикальной нефрэктомии при клинически локализованном раке почки

## Functional outcomes of the radical nephrectomy in patients with clinically localized kidney cancer

*M.I. Volkova, I.Ja. Skvortsov,  
A.V. Klimov, M.I. Komarov,  
V.A. Chernyaev, V.B. Matveev*

**Aim of the study:** to evaluate the functional outcomes of the radical nephrectomy in patients with clinically localized kidney cancer (acute deterioration of the kidney function (ADKF) and the necessity of the acute dialysis (AD) in early ( $\leq 28$  days) post-operative period, development of chronic kidney disease (CKD)  $\geq$  stage 3 and rapid decrease in the glomerular filtration rate (GFR) in late ( $>28$  days) post-operative period).

**Materials and methods:** this study was based on the information from 426 patients with clinically localized kidney cancer (cT1-2N0M0), which underwent the radical nephrectomy in years 1991-2011. The median age was 57 years. The female to male ratio was 1.1:1. The median tumor size was 5.0 cm. The concurrent diseases undermining the renal function were present in 32.6%, adiposity – in 39.4%. The renal function was estimated using the GFR calculation. The median follow-up was 50.0 months.

**Results:** the incidence of ADKF was 25.8% (with the necessity of AD – 2.1%), CKD with stage  $\geq 3$  – 40.8% (with rapid decrease in GFR – 2.8%). Regression analysis showed that GFR $<60$  and the presence of concurrent diseases, which were able to deteriorate the functional activity of the lasting nephrons (age  $\geq 60$ , diabetes mellitus, arterial hypertension, adiposity), were significant predictors of the unfavorable outcome of the treatment for renal function. CKD  $\geq$  stage 3 were significantly more oft to occur, when the tumor size was  $\leq 4$  cm and in the presence of ADKF early post-op.

**Conclusions:** functional results of the radical nephrectomy are suboptimal, which warrants the necessity to carefully identify the indications to this kind of surgery in patients with clinically localized kidney cancer.

*М.И. Волкова, И.Я. Скворцов, А.В. Климов, М.И. Комаров,  
В.А. Черняев, В.Б. Матвеев*

ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» РАМН

**Р**адикальная нефрэктомия при клинически локализованном раке почки обеспечивает высокую отдаленную выживаемость. В связи с этим особый интерес вызывают функциональные результаты хирургического лечения. В экспериментальных моделях продемонстрирована корреляция редукции числа нефронов и развития хронической болезни почек (повреждения почек или снижения скорости клубочковой фильтрации (СКФ) в течение 3 месяцев и более) [1, 2]. Помимо этого больные раком почки нередко страдают сопутствующими заболеваниями, способными неблагоприятно влиять на почечную функцию, такими как артериальная гипертензия, сахарный диабет, воспалительные и аутоиммунные болезни почек. Старение также ассоциировано с уменьшением числа функционирующих нефронов [3, 4]. Почечная функция после радикальной нефрэктомии по поводу рака почки изучалась лишь в нескольких небольших работах. Целью нашего исследования явилось изучение частоты и выявление факторов риска развития неблагоприятных функциональных исходов органосохраняющего лечения клинически локализованного почечно-клеточного рака.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование ретроспективно отобраны медицинские данные 426 больных клинически локализованным раком почки, подвергнутых радикальной нефрэктомии в ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН» с 1991 по 2011 гг. Медиана возраста пациентов составила 57 (23-80) лет. В исследование включено 219 мужчин (51,4%) и 207 женщин (48,6%) (соотношение 1,1:1). Поражение правой почки диагностировано в 216 (50,7%) случаях, левой – в 210 (49,3%). Опухоль располагалась в

верхнем полюсе у 128 (30,0%), среднем сегменте – у 156 (36,6%), нижнем полюсе – у 142 (33,4%) из 426 больных. Медиана размеров новообразования почечной паренхимы в наибольшем измерении составила  $5,0 \pm 2,2$  см. Клиническая категория cT1a выявлена в 113 (26,5%), cT1b – в 224 (52,5%), cT2a – в 37 (8,7%), cT2b – в 52 (12,2%) из 426 наблюдений. Ни у одного пациента не было радиологически определяемых регионарных и отдаленных метастазов. Сопутствующие заболевания, способные неблагоприятно влиять на почечную функцию (артериальная гипертензия, сахарный диабет), диагностированы в 139 (32,6%) из 426 случаев. Медиана индекса сопутствующих заболеваний Чарльсона в группе равнялась  $3 \pm 1,3$ . Медиана индекса массы тела (ИМТ) составила  $28,7 \pm 5,2$ , ожирение (ИМТ  $\geq 30$ ) имело место у 168 (39,4%) пациентов. Согласно классификации ASA класс операционного риска расценен как I-II у 253 (59,4%), III-IV – у 173 (40,6%) больных.

Всем больным выполнена радикальная нефрэктомия лапаротомным (n=211) или лапароскопическим (n=215) способами. Ни один из 426 пациентов не получал дополнительного лекарственного или лучевого лечения.

Во всех наблюдениях осуществлялось динамическое наблюдение за пациентами (медиана  $50,0 \pm 12,3$  месяца).

Исходная почечная функция оценивалась с помощью вычисления расчетной скорости клубочковой фильтрации (СКФ) по формуле Modification of Diet in Renal Disease study [5], исходя из значений сывороточного креатинина в течение  $<30$  дней до нефрэктомии, и классифицировалась по модифицированной системе National Kidney Foundation/Kidney Disease Outcomes Quality Initiative classification [6]. Почечная функция после радикальной нефрэктомии оценивалась в раннем ( $\leq 28$  дней) и позднем ( $>28$  дней) послеопера-

ционном периодах. Изменения почечной функции в раннем послеоперационном периоде классифицировались по системе RIFLE [7]. В позднем послеоперационном периоде для оценки почечной функции вычисляли СКФ. Производилась регистрация случаев развития хронической болезни почек (СКФ <60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> в двух последовательных измерениях), проведения гемодиализа, а также быстрого прогрессирования хронической болезни почек (СКФ <60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>, снижающийся ≥4 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> в год). Для оценки взаимосвязи между сопутствующими заболеваниями пациентов и послеоперационного функционального состояния оставшейся почки (острое снижение почечной функции (ОСПФ), хроническая болезнь почек (ХБП), быстрое прогрессирование хронической болезни почек) использовали регрессионный анализ. Статистический анализ результатов проводили с помощью блока программ "SPSS 13.0 for Windows".

**РЕЗУЛЬТАТЫ**

У всех 426 больных при гистологическом исследовании подтверждено наличие аденокарциномы. Степень анаплазии G расценена как G1 в 15,9%, G2 – в 72,6%, G3 – в 11,5% наблюдений. Кате-

гория pT1a выявлена у 113 (26,4%) пациентов, pT1b – у 224 (52,6%), pT2a – у 30 (7,0%), pT2b – у 7 (1,6%), pT3a – у 52 (12,2%) больных; категория pN1 диагностирована в 11 (2,6%) наблюдениях. Метастазы рака почки в надпочечник выявлены у 3 (0,7%) больных.

Из 426 больных 418 (98,2%) живы через пять лет после операции: 405 (95,1%) – без признаков болезни, 13 (3,1%) – с метастазами; 8 (1,9%) пациентов умерли: 2 (0,5%) – от рака, 6 (1,4%) – от других причин, не имея признаков рака почки. Пятилетняя общая, специфическая и безрецидивная выживаемость всех больных составили 95,1%, 95,4% и 94,5% соответственно.

Медиана исходной СКФ у 426 больных составляла 83,8 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>. ХБП≥3 степени (СКФ<60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>) отмечена у 82 (19,2%) пациентов.

ОСПФ в раннем послеоперационном периоде зарегистрировано в 110 (25,8%) из 426 наблюдений. В 2/3 случаев ОСПФ проявлялось увеличением уровня креатинина сыворотки крови и не требовало почечно-заместительной терапии (классы нарушения R и I). У 38 (8,9%) больных зарегистрирована олигурия или анурия (классы нарушения F,L,E), в том числе длительная (3 (0,7%) пациента). Показания к интенсивной терапии, включая

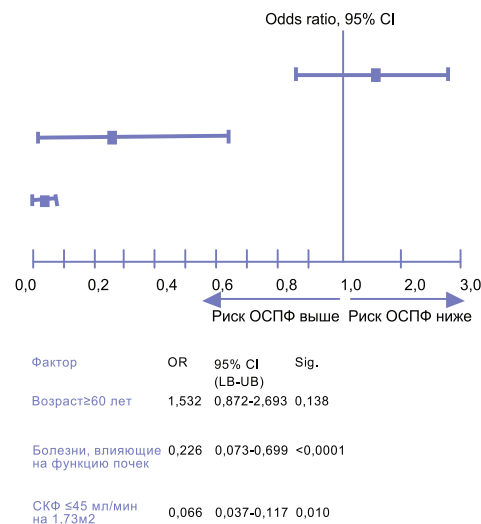


Рис. 1. Отношение рисков развития острого снижения почечной функции и 95% доверительные интервалы

острый диализ (ОД), имелись у 9 (2,1%) больных. Исход в терминальную стадию (класс нарушения E) отмечен в 1 (0,2%) случае (таблица 1). В регрессионном анализе независимую неблагоприятную прогностическую значимость подтвердили такие факторы, как заболевания, влияющие на почечную функцию (OR=0,226, 95% CI: 0,073-0,699, p<0,0001) и исходная СКФ≤45 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> (OR=0,066, 95% CI: 0,037-0,117, p=0,010) (рис. 1).

Риск появления показаний к ОД в раннем послеоперационном периоде оказался достоверно выше у лиц старше 60 лет (OR=0,029, 95%CI: 0,002-0,368; p=0,006), больных ожирением (ИМТ>30) (OR=0,034, 95%CI:0,001-0,890; p=0,026) и пациентов с исходной СКФ ≤ 45 мл/ мин / 1,73 м<sup>2</sup> (OR=0,035, 95%CI: 0,003-0,400; p=0,007).

Снижение СКФ<60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> (ХБП≥3 стадии) отмечено у 40,8% больных, подвергнутых радикальной нефрэктомии, при этом выраженное снижение СКФ (<30 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>) зарегистрировано у 30 (7,0%) пациентов. Почечная недостаточность, требующая проведения программного диализа, развилась только в 1 (0,2%) случае (таблица 2). Продолжающееся снижение СКФ ≥4 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> в год среди больных с ХБП≥3 стадии имело место в 12 (2,8%) наблюдениях. В регрессионном анализе факторами неблагоприятного прогноза развития ХБП≥3 стадии являлись: возраст 60 лет и старше (OR=0,261; 95% CI: 0,149-0,459; p<0,0001), заболевания, влияющие на почечную функцию (OR=0,288, 95% CI: 0,154-0,539, p<0,0001), размер первичной опухоли <4 см (OR=0,411, 95% CI: 0,330-0,492, p<0,0001) острое нарушение почечной функции в раннем послеоперационном периоде

**Таблица 1. ОСПФ у больных в раннем послеоперационном периоде после радикальной нефрэктомии**

Острое снижение почечной функции	Все (n=426)		Открытая нефрэктомия (n=211)		Лапароскопическая нефрэктомия (n=215)		P
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	
Нет	316	74,2	153	72,5	163	75,8	0,252
Есть	110	25,8	58	27,5	52	24,2	
R (risk)	31	7,3	15	7,1	16	7,4	
I (injury)	41	9,6	22	10,4	19	8,8	
F (failure)	35	8,2	20	9,5	15	7,0	
L (loss)	2	0,5	0	0,0	2	0,9	
E (end stage kidney disease)	1	0,2	1	0,5	0	0,0	
Диализ	9	2,1	5	2,4	4	1,9	

**Таблица 2. СКФ у больных в позднем послеоперационном периоде после радикальной нефрэктомии**

СКФ, мл/мин/1,73 м <sup>2</sup>	Все (n=426)		Открытая нефрэктомия (n=211)		Лапароскопическая нефрэктомия (n=215)		P
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	
>90	103	24,2	48	22,7	55	25,6	0,808
60-90	149	35,0	72	34,1	77	35,8	
45-59	118	27,7	60	28,4	58	27,0	
30-44	26	6,1	15	7,1	11	5,1	
15-29	29	6,8	15	7,1	14	6,5	
<15	1	0,2	1	0,5	0	0,0	
Снижение СКФ ≥4 мл/мин/1,73 м <sup>2</sup> в год	12	2,8	8	3,8	4	1,8	0,320

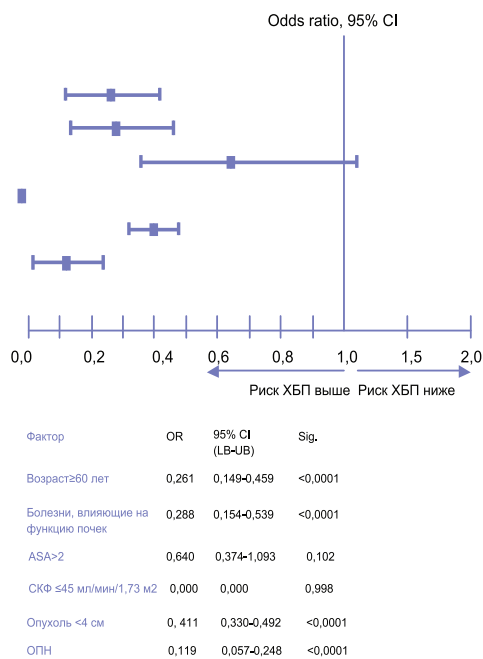


Рис. 2. Отношение рисков развития хронической болезни почек  $\geq 3$  стадии и 95% доверительные интервалы

(OR=0,119, 95% CI: 0,057-0,248,  $p < 0,0001$ ) (рис. 2).

Продолжающееся снижение СКФ  $\geq 4$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> в год среди больных с ХБП  $\geq 3$  стадии имело место в 12 (2,8%) наблюдениях. Риск продолжающегося снижения почечной функции оказался достоверно выше у лиц  $\geq 60$  лет (OR=0,048, 95%CI: 0,006-0,391;  $p=0,005$ ), больных ожирением (ИМТ $>30$ ) (OR=0,188, 95%CI: 0,047-0,754;  $p=0,018$ ), пациентов с сопутствующими заболеваниями, потенциально способными снижать почечную функцию (OR=0,171, 95% CI: 0,031-0,948;  $p=0,043$ ).

Исходные показатели СКФ, а также функциональные результаты радикальной нефрэктомии (частота и классы ОСПФ, частота и стадии ХБП, риск появления показаний к ОД, а также частота продолжающегося снижения СКФ) не различались в группах пациентов, оперированных открытым и лапароскопическим доступами ( $p > 0,05$  для всех).

## ОБСУЖДЕНИЕ

Удаление 50% функционирующих нефронов путем радикальной нефрэктомии немедленно редуцирует почечную функцию вдвое по сравнению с исходной. Однако в течение короткого периода времени контралатеральная почка начинает компенсировать снижение почечной функции [8]. Увеличение объема плазмы,

обусловленное снижением экскреции, вызывает увеличение выработки ангиотензина II, повышающего клубочковое давление и вызывающего гиперфильтрацию, а также активацию тубулогломерулярной системы обратной связи, приводящую к сужению приводящих артериол и увеличению скорости раннего дистального потока [9]. Кроме того, происходят адаптивные структурные изменения контралатеральной почки, заключающиеся в гипертрофии и гиперплазии оставшейся почечной ткани за счет стимуляции фазы трансляции клеточного цикла и супрессии генов-ингибиторов роста [10]. В ряде случаев хроническая клубочковая гипертензия и гиперфильтрация приводят к повреждению почек или увеличению степени предсуществующих нарушений почечной функции [11].

Мы зарегистрировали ОСПФ в раннем послеоперационном периоде в 25,8% случаев, при этом олигурия/анурия (классы нарушения F,L,E) развилась у 8,9% пациентов, а показания к интенсивной терапии, включая ОД, имелись только у 2,1% больных. Исход в терминальную стадию болезни почек отмечен в 1 (0,2%) случае. В исследовании Ajin Cho et al. ОСПФ отмечено у 33,7% из 519 больных, подвергнутых нефрэктомии. В данной серии наблюдений преобладал класс риска ОСПФ R (31,8%), категория I диагностирована у 1,5%, F – у 0,4% больных. Нарушений почечной функции классов L и E не зарегистрировано [12]. К сожалению, в крупной (n=1338) серии наблюдений Klarenbach S. et al., посвященной изучению функциональных результатов хирургического лечения рака почки, не отражена частота и структура ОСПФ. В работе авторов указано, что терминальная стадия болезни почек и/или показания к ОД зарегистрированы у 2% больных, подвергнутых нефрэктомии (80% пациентов, включенных в исследование) или резекции почки (20% пациентов, включенных в исследование) [13], что согласуется с нашими данными.

При медиане наблюдения 50 месяцев ХБП  $\geq 3$  стадии зарегистрирована у 40,8% наших больных. По данным ряда авторов, частота снижения СКФ  $< 60$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> через 3-60 месяцев после радикальной нефрэктомии при опухолях почки колеблется от 38% до 69,6%. Столь широкий разброс значений данного показателя, вероятнее всего, объясняется существенными различиями критериев

селекции пациентов в разных сериях наблюдений [12, 14, 15]. В нашей работе выраженное снижение СКФ ( $< 30$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>) развилось только у 7,0% пациентов, а почечная недостаточность, требующая проведения программного диализа, имела место в 1 (0,2%) случае. Аналогичные результаты опубликовали Klarenbach S. et al., выявившие снижение СКФ  $< 30$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> у 7,3% и терминальную стадию болезни почек у 2% из 1151 больных, оперированных по поводу рака почки [13].

Теоретически, вероятность снижения почечной функции после нефрэктомии должна быть выше при исходном снижении СКФ и/или состояниях, способствующих ее снижению. По данным Bijol V. et al. в 60% гистологических препаратов, изготовленных из опухолевонезмененной паренхимы почек, удаленных по поводу почечно-клеточного рака, выявляются патологические изменения, соответствующие ХБП (артериосклероз, атрофия канальцев), и потенциально способные вызывать снижение СКФ [16]. Частота клинически значимого снижения СКФ ( $\leq 60$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>) у больных раком почки до хирургического лечения гораздо ниже и составляет, по нашим данным, 19,2%.

Низкая СКФ до нефрэктомии свидетельствует о функциональной несостоятельности нефронов обеих почек, которые не могут обеспечить развитие адекватной адаптивной реакции после органосохраняющей операции. Исходное снижение СКФ является фактором, достоверно повышающим риск ОСПФ (OR=0,066, 95% CI: 0,037-0,117), и приводящем к ОД (OR=0,035, 95% CI: 0,003-0,400). Базовая СКФ  $\leq 60$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> является независимым фактором неблагоприятного прогноза функциональных результатов нефрэктомии в большинстве исследований, посвященных данному вопросу [13-15, 17].

Исходные состояния и заболевания, приводящие к повреждению почечной паренхимы, даже еще не вызывающему клинически значимого снижения СКФ, также повышают вероятность ухудшения функциональных результатов нефрэктомии. Так, в процессе старения у человека постепенно развивается склероз почечной паренхимы и мелких сосудов почек [3,4]. По нашим данным, количество и функциональное состояние поврежденных нефронов, оставшихся после нефрэктомии, у 32,9% больных  $\geq 60$  лет не позволяют оставшейся почке быстро адаптироваться к удвоившейся нагрузке, что клинически

проявляется повышением концентрации креатинина и уменьшением темпа диуреза в раннем послеоперационном периоде. Возраст  $\geq 60$  лет достоверно увеличивал риск появления показаний к ОД в нашей серии наблюдений (OR=0,029, 95%CI: 0,002-0,368;  $p=0,006$ ). Сходные результаты опубликованы Ajin Cho, отметившим достоверное увеличение частоты ОСПФ после нефрэктомии у пациентов пожилого возраста [12]. В нескольких исследованиях старение выделено в качестве независимого фактора риска ХБП $\geq 3$  стадии после радикальной нефрэктомии [13, 15, 17]. По данным Memorial Sloan-Kettering Cancer Center (MSKCC), каждые 10 лет жизни увеличивают риск снижения СКФ  $\leq 60$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> в 1,2 раза, а до  $\leq 45$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> – в 1,6 раза [15]. В нашей серии наблюдений с увеличением риска развития ХБП $\geq 3$  стадии был ассоциирован возраст  $\geq 60$  лет (OR=0,261; 95% CI: 0,149-0,459).

Среди распространенных в популяции заболеваний, влияющих на функцию почек, наибольшей клинической значимостью обладают артериальная гипертензия и сахарный диабет. Проводя факторный анализ рисков развития хронической болезни почек, мы объединили эти заболевания в единую группу, так как и гипертензия, и диабет способны привести к развитию нефросклероза, снижающего СКФ. Можно предположить, что компенсаторное повышение внутривенного давления и гиперфильтрация после нефрэктомии у пациентов с подобными изменениями почечной паренхимы потенциально может привести к декомпенсации почечной функции. Наличие заболеваний, влияющих на функцию почек, достоверно повышает риск ОСПФ после нефрэктомии (OR=0,226, 95% CI: 0,073-0,699). Некоторыми авторами отмечено увеличение частоты развития ХБП $\geq 3$  стадии при наличии заболеваний, влияющих на функцию почек. Так, Jeon H. выделил сахарный диабет как независимый фактор риска снижения СКФ  $\leq 60$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> после нефрэктомии [17]. По данным Huang W. артериальная гипертензия достоверно увеличивает риск снижения СКФ $\leq 45$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> через 5 лет после нефрэктомии в 1,74 раза [15]. В нашей серии наблюдений наличие заболеваний, влияющих на функцию почек, также достоверно увеличивало риск снижения СКФ  $\leq 60$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> после нефрэктомии (OR=0,288, 95% CI: 0,154-0,539).

При ожирении отставание сосудистой сети от темпа роста жировой ткани вызывает гипоксию, стимулирующую гиперэкспрессию факторов ангиогенеза, обуславливающих патологическую почечную гемодинамику, и воспалительных цитокинов, обеспечивающих стимуляцию воспаления почечной паренхимы и развитие ХБП [18-20]. Вероятно, в связи с этим в нашей серии наблюдений ожирение оказалось ассоциировано с достоверным повышением риска появления показаний к ОД после нефрэктомии (OR=0,034, 95%CI:0,001-0,890). Сходные результаты опубликованы Ajin Cho, отметившим достоверное увеличение частоты ОСПФ после нефрэктомии у лиц с высоким ИМТ [12].

Весьма интересным представляется достоверное увеличение частоты развития ХБП $\geq 3$  стадии после нефрэктомии у больных с опухолями  $\leq 4$  см, отмеченное в нашей серии наблюдений, а также в исследовании Klarenbach S. [13]. Установлено, что компенсаторная гипертрофия контралатеральной почки может развиваться у пациентов с односторонними опухолями почечной паренхимы до нефрэктомии [21]. Можно предположить, что компенсаторные реакции в здоровой почке у больных с опухолями больших размеров инициируются до хирургического лечения и продолжают после операции, тогда как при малых новообразованиях адаптивные процессы начинаются только после нефрэктомии и могут оказаться неспособны полностью компенсировать недостаточную почечную функцию.

В нашей серии наблюдений ХБП $\geq 3$  стадии в 1,8 раза чаще развивалась у больных, имевших ОСПФ в раннем послеоперационном периоде, чем у пациентов, не имевших эпизода значимого снижения почечной функции после нефрэктомии. В корейском исследовании ОСПФ после операции являлось независимым фактором, повышающим риск развития ХБП с 32% до 50% при наблюдении в течение 3 лет после удаления опухолево-пораженной почки [12]. Сходные данные опубликованы рядом других авторов [21-24]. Экспериментальные работы показали, что повреждение почечной паренхимы, развившееся во время эпизода ОСПФ, может являться причиной развития тубуло-интерстициального фиброза и уменьшения количества функционирующих нефронов [25-27], а также прогрессирующего повреждения почечных микрососудов [28]. Можно предположить, что нефрэктомия

является причиной сходного по механизму ответа в контралатеральной почке, ведущего к развитию хронического повреждения почечной паренхимы. Помимо прочего, данная гипотеза представляется наиболее логичным объяснением сходства спектров факторов риска ОСПФ и ХБП после удаления опухолево-пораженной почки.

По данным Klarenbach S. et al. частота быстрого прогрессирования ХБП после хирургического лечения почечно-клеточного рака составляет 2,4% [13]. Это согласуется с нашими данными: у 2,8% пациентов зарегистрировано клинически значимое продолжающееся снижение СКФ. Риск продолжающегося снижения СКФ наиболее высок у больных пожилого возраста, страдающих ожирением и заболеваниями, влияющими на функцию почек. Не исключено, что наличие данных неблагоприятных факторов, способствующих развитию нефросклероза, усугубляет течение патологических процессов, описанных выше.

Необходимо отметить, что хирургический доступ, использованный для нефрэктомии, не влиял на функциональные результаты как в нашей серии наблюдений, так и в ранее опубликованных исследованиях [13-15].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

У больных клинически локализованным раком почки выполнение радикальной нефрэктомии ассоциировано с высоким риском ОСПФ (25,8%) (в том числе, требующего проведения ОД в 2,1% наблюдений) и развитием ХБП $\geq 3$  стадии у 40,8% больных (в том числе – с быстрым снижением СКФ в 2,8% случаев). Исходное снижение СКФ, а также наличие состояний и/или заболеваний, способных снижать количество и функциональную состоятельность оставшихся нефронов (возраст, сахарный диабет, артериальная гипертензия, ожирение) повышает риск неблагоприятного исхода лечения в отношении почечной функции. ХБП $\geq 3$  стадии чаще развивается у больных с небольшим объемом первичной опухоли, перенесших ОСПФ в раннем послеоперационном периоде. Неудовлетворительные функциональные результаты радикальной нефрэктомии требуют тщательного подхода к выбору метода хирургического лечения клинически-локализованного рака почки. ■

**Резюме:**

**Цель:** изучить функциональные исходы радикальной нефрэктомии при клинически локализованном раке почки (острое снижение почечной функции (ОСПФ) и появление показаний к острому диализу (ОД) в раннем ( $\leq 28$  дней) послеоперационном периоде, развитие хронической болезни почек (ХБП)  $\geq 3$  стадии и быстрое снижение скорости клубочковой фильтрации (СКФ) в позднем ( $> 28$  дней) послеоперационном периоде).

**Материал:** в исследование отобраны медицинские данные 426 больных клинически локализованным (cT1-2N0M0) раком почки, подвергнутых радикальной нефрэктомии с 1991 по 2011 гг. Медиана возраста – 57 лет. Соотношение мужчин и женщин 1,1:1. Медиана размеров опухоли почки –  $5,0 \pm 2,2$  см. Сопутствующие заболевания, влияющие на почечную функцию, диагностированы в 32,6%, ожирение – в 39,4% случаев. Почечная функция оценивалась по расчетной СКФ. Медиана наблюдения –  $50,0 \pm 12,3$  месяца.

**Результаты:** частота ОСПФ в группе составила 25,8% (в том числе, требующего проведения ОД – 2,1%), развития ХБП  $\geq 3$  – 40,8% (в том числе, с быстрым снижением СКФ – 2,8%). В регрессионном анализе исходное снижение СКФ  $< 60$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>, а также наличие состояний и/или заболеваний, способных снижать количество и функциональную состоятельность оставшихся нефронов (возраст  $\geq 60$  лет, сахарный диабет, артериальная гипертензия, ожирение) достоверно повышало риск неблагоприятного исхода лечения в отношении почечной функции. ХБП  $\geq 3$  стадии достоверно чаще развивалась при опухоли  $\leq 4$  см и ОСПФ в раннем послеоперационном периоде.

**Выводы:** функциональные результаты радикальной нефрэктомии неудовлетворительные, что требует тщательной формулировки показаний к органосохраняющему лечению при клинически-локализованном раке почки.

**Ключевые слова:** рак почки, нефрэктомия, скорость клубочковой фильтрации, хроническая болезнь почек, диализ.

**Key words:** kidney cancer, nephrectomy, glomerular filtration rate, chronic kidney disease, dialysis.

**ЛИТЕРАТУРА**

- Levine DZ, Iacovitti M, Robertson S.J. Modulation of single-nephron GFR in the db/db mouse model of type 2 diabetes mellitus. II. Effects of renal mass reduction. // *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2008. N 294. P.1840–1846.
- Simons JL, Provoost AP, De Keijzer MH, Anderson S, Rennke HG, Brenner BM. Pathogenesis of glomerular injury in the fawn-hooded rat: effect of unilateral nephrectomy. // *J Am Soc Nephrol*. 1993. N 4. P.1362–1370.
- Setiawan VW, Stram DO, Nomura AM et al. Risk factors for renal cell cancer: the multiethnic cohort. // *Am J Epidemiol*. 2007. N 166. P.932–940.
- Coleman JA. Familial and hereditary renal cancer syndromes. // *Urol Clin North Am*. 2008. N 35. P.563–572.
- Levey AS, Greene T, Kusek JW. A simplified equation to predict glomerular filtration rate from serum creatinine // *J Am Soc Nephrol* 2000. N 11. P.155.
- Bellomo R, Ronco C, Kellum JA, Mehta RL, Palevsky P. Acute renal failure – definition, outcome measures, animal models, fluid therapy and information technology needs: the Second International Consensus Conference of the Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) Group. // *Crit Care*. 2004. Vol. 8, N 4. P.204–212.
- K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. // *Am J Kidney Dis*. 2002. N 39. P.1–266.
- Shirasaki Y, Tsushima T, Saika T. Kidney function after nephrectomy for renal cell carcinoma. // *Urology*. 2004. N 64. P.43–47.
- Komlosi P, Bell PD, Zhang ZR. Tubuloglomerular feedback mechanisms in nephron segments beyond the macula densa. // *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2009. Vol. 18, N 1. P.57–62.
- Kasinath BS, Feliers D, Sataranatarajan K. Regulation of mRNA translation in renal physiology and disease. // *Am J Physiol Renal Physiol*. 2009. Vol. 297, N 5. P.1153–1165. Epub. 2009. Jun. 17.
- Donckerwolcke RM, Coppes MJ. Adaptation of renal function after unilateral nephrectomy in children with renal tumours. // *Pediatr Nephrol*. 2001. N 16. P.568–574.
- Ajin Cho, Jung Eun Lee, Gee-Young Kwon. Post-operative acute kidney injury in patients with renal cell carcinoma is a potent risk factor for new-onset chronic kidney disease after radical nephrectomy. // *Nephrol. Dial. Transplant*. 2011. Vol. 26, N 11. P.3496–3501.
- Klarenbach S, Moore RB, Chapman DW, Dong J, Braam B. Adverse renal outcomes in subjects undergoing nephrectomy for renal tumors: a population-based analysis. // *Eur Urol*. 2011. N 59. P.333–339.
- Barlow L, Korets R, Laudano M, Benson M, McKiernan J. Predicting renal functional outcomes after surgery for renal cortical tumours: a multifactorial analysis. // *BJU Int*. 2010. N 106. P.489–492.
- Huang WC, Levey AS, Serio AM. Chronic kidney disease after nephrectomy in patients with renal cortical tumors: a retrospective cohort study. // *Lancet Oncology*. 2006. N 7. P.735–740.
- Bijol V, Mendez GP, Hurwitz S. Evaluation of the nonneoplastic pathology in tumor nephrectomy specimens. // *Am J Surg Pathol*. 2006. N 30. P.575–584.
- Jeon HG, Jeong IG, Lee JW, Lee SE, Lee E. Prognostic factors for chronic kidney disease after curative surgery in patients with small renal tumors. // *Urology*. 2009. N 74. P.1064–1068.
- Cullberg KB, Paulsen SK, Pedersen SB and Richelsen B. Resveratrol inhibits the hypoxia-induced inflammation and angiogenesis in human adipose tissue in vitro // *The International Association for the Study of Obesity*. 2010. N 11. (Suppl. 1). P.1–472/ P.26.
- Maltzman JS, Berns JS. Are inflammatory cytokines the «evil humors» that increase morbidity and cardiovascular mortality in chronic kidney disease? // *Seminars In Dialysis*. 2005. Vol. 18, N 5. P.441–443.
- Bosma RJ, Krikken JA, Homan van der Heide JJ. Obesity and renal hemodynamics. // *Contrib Nephrol*. 2006. Vol. 151. P.184–202.
- Prassopoulos P, Cavouras D, Gourtsoyiannis N. Pre- and post-nephrectomy kidney enlargement in patients with contralateral renal cancer. // *Eur Urol*. 1993. N 24. P.58–61.
- Okusa MD, Chertow GM, Portilla D. The nexus of acute kidney injury, chronic kidney disease, and World Kidney Day 2009. // *Clin J Am Soc Nephrol*. 2009. N 4. P.520–522.
- Lo LJ, Go AS, Chertow GM. Dialysis-requiring acute renal failure increases the risk of progressive chronic kidney disease. // *Kidney Int*. 2009. N 76. P.893–899.
- Ishani A, Xue JL, Himmelfarb J. Acute kidney injury increases risk of ESRD among elderly. // *J Am Soc Nephrol*. 2009. N 20. P.223–228.
- Burne-Taney MJ, Liu M, Ascon D. Transfer of lymphocytes from mice with renal ischemia can induce albuminuria in naive mice: a possible mechanism linking early injury and progressive renal disease? // *Am J Physiol Renal Physiol*. 2006. N 291. P.981–986.
- Burne-Taney MJ, Yokota N, Rabb H. Persistent renal and extrarenal immune changes after severe ischemic injury. // *Kidney Int*. 2005. N 67. P.1002–1009.
- Basile DP, Donohoe D, Roethe K. Renal ischemic injury results in permanent damage to peritubular capillaries and influences long-term function. // *Am J Physiol Renal Physiol*. 2001. N 281. P.887–899.
- Horbelt M, Lee SY, Mang HE. Acute and chronic microvascular alterations in a mouse model of ischemic acute kidney injury. // *Am J Physiol Renal Physiol*. 2007. N 293. P.688–695.

# Интраоперационная фотодинамическая диагностика хирургического края при резекции почки по поводу рака

**Photodynamic diagnostics of surgical margins during partial nephrectomy for kidney cancer**

*I.V. Chernishev, D.A. Roschin,  
Yu.V. Samsonov, D.V. Altunin,  
R.A. Hanakaev*

The main criteria for the efficacy estimation of the organ-preservation surgery in patients with kidney cancer (KC) is the incidence of local recurrences and survival outcomes. The main cause of the local recurrence is non-radical manner of excision and multifocal tumor growth. Our study included 56 patients with KC which were treated operatively: 20 (35.7%) patients with open partial nephrectomy, 36 (64.2%) patients with laparoscopic partial nephrectomy. As photosensitizer 'Alasens' (Russia) was used (5-aminolevulinic acid). Spectroscopic assessment of fluorescence was performed with the use of laser spectral apparatus LESA-01-BIOSPEK. In forty seven patients (84%) a positive fluorescence was not evident in the area of the surgical margin, which was confirmed also as the histologically apparent absence of tumor tissue in the margin. In 9 patients (16%, 4 patients with open, 5 with laparoscopic operation) positive fluorescence of the surgical margin was detected. In 7 patients (12%) of this group positive surgical margin was found as the result of pathomorphological investigation, in 2 patients (3%) a conclusion of false luminescence was made with angiomyolipoma as a finding at pathomorphology. The sensitivity of the method was found to be 78%, specificity – 84%. Drawing a conclusion, a high efficacy was shown for fluorescence as a method of the radicalism control during the organ-preserving operations on kidney. This accounts for a decrease in the risk of local recurrence and, consequently, for a better survival.

*И. В. Чернышев, Д. А. Роцин, Ю. В. Самсонов, Д. В. Алтунин,  
Р. А. Ханакаев*

*ФГБУ «НИИ урологии» Минздрава России*

**Р**ак почки является одним из наиболее распространенных онкоурологических заболеваний. В структуре злокачественных новообразований у взрослого населения России рак почки (РП) составляет около 3% всех опухолей. Средний возраст пациентов при выявлении заболевания в России около 60 лет, при этом мужчины болеют в 1,5 раза чаще, чем женщины [1]. По данным Аполихина О.И. и соавт. в 2010 году злокачественные новообразования почки составляли 3,6% от всех злокачественных новообразований и занимали 10 ранговое место в структуре онкозаболеваемости среди обоих полов, среди мужского населения они составили 4,3% от всех злокачественных новообразований и заняли 9 ранговое место. Прирост заболеваемости за период 2005-2010 гг. составил +19,0% (+17,1% – у мужчин и +21,3% – у женщин) [2]. В США каждый год выявляется 30 000 новых случаев почечно-клеточного рака, в Европейском союзе – 20 000 и ежегодный темп прироста равен 2-3%. Мужчины в возрасте 50-70 лет вдвое чаще, чем женщины того же возраста, имеют рак почки. Увеличение частоты почечно-клеточного рака за последнее десятилетие произошло как вследствие ухудшения экологических факторов, так и за счет развития диагностической техники и улучшения диагностики опухоли [3].

Золотым стандартом лечения РП является радикальное оперативное лечение, однако в последние годы отмечается тенденция к расширению показаний к органосохраняющему лечению, что связано с увеличением частоты раннего выявления опухоли, когда размеры новообразования не превышают 3-5 см [4]. Ряд рандомизированных исследований последних лет показал, что резекция почки при РП имеет сопоставимые с нефрэктомией онкологические результаты, но при этом отмечены лучшие функциональные последствия [5]. Основными критериями оценки эффективности органосохраняющего лечения является частота местных рецидивов и отдаленная онкоспецифическая

выживаемость. Одними из основных причин локального рецидива, частота которого по данным Schlichter H. et al. может достигать 17,2%, являются нерадикальность выполненной резекции почки и мультифокальный рост опухоли [6]. Экспресс-биопсия, выполненная в процессе органосохраняющего лечения РП, не может служить точным методом оценки хирургического края. Это связано с тем, что при ее выполнении отсутствует возможность четко визуализировать опухоль в крае резекции и местах, где производится биопсия, т.е. биопсия из различных участков области резекции берется случайным методом. Следовательно, разработка методики, позволяющей лучше визуализировать подозрительные на опухоль участки с последующей биопсией из таких зон, является актуальной задачей на современном этапе. К таким методам может быть отнесена флуоресцентная диагностика (ФД), которая в настоящее время применяется при опухолях различной локализации. В урологии метод флуоресцентной диагностики широко используется для увеличения радикальности трансуретральной резекции мочевого пузыря при раке мочевого пузыря и контроля рецидивирования после проведенного лечения, позволяя осуществлять прицельную биопсию очагов с патологической флуоресценцией. При этом чувствительность и специфичность диагностики нормальных и патологических тканей, по данным Sieron A. et al., равны 96% и 65% соответственно [7]. Установлена высокая диагностическая ценность метода ФД в работе Каллаева К.К. для интраоперационного контроля радикальности открытых и лапароскопических оперативных вмешательств при раке предстательной железы [8].

В мировой литературе представлены только единичные работы, в которых проводилось изучение возможностей ФД при РП. При этом исследования, как правило, носили пилотный характер и включали крайне ограниченные когорты пациентов. Кроме того, в них отсутствуют четкие рекомендации о применении метода. Hoda MR., Popken G. [8]

проанализировали результаты применения фотосенсибилизатора 5-ALA для определения характера хирургического края при лапароскопической парциальной нефрэктомии. При этом чувствительность метода составила 95%, специфичность – 94% и точность диагностики равнялась 98%. Авторы пришли к выводу, что ФД является надежным инструментом для оценки типа опухоли и статуса хирургического края во время лапароскопической органосохраняющей хирургии [9]. В отечественной литературе имеются отдельные публикации, в которых описан опыт ФД рака почки на базе ФГБУ «НИИ урологии» [10]. Таким образом, вышеуказанные обстоятельства обусловили актуальность настоящего исследования.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование включены данные 56 больных РП, которым были проведены следующие операции: 20 (35,7%) больным выполнена открытая резекция почки, 36 (64,2%) – лапароскопическая резекция почки. Средний возраст больных составил 52,2 (28–74) года. В изучаемой группе пациентов было 33 мужчин (58,9%) и 23 женщины (41,07%). У 27 (48,2%) пациентов опухоль была локализована в левой почке, у 25 (44,6%) пациентов – в правой почке, двухстороннее поражение – у 4 (7,1%) пациентов. Размер опухоли составлял в среднем 3,2 (1,5–4,5) см. Больные в зависимости от стадии зараспределены следующим образом: pT1a – 52 (92,8%), pT1b – 2(3,5%), pT2a – 2(3,5%) (табл. 1). Все оперативные вмешательства выполнялись в условиях тепловой ишемии 15,6 (10–3) мин.

В качестве фотосенсибилизатора был использован отечественный препарат Аласенс – 5-аминолевулиновая кислота, которая является предшественником протопорфина IX в организме человека. Механизм ее действия основан на способности опухолевых клеток к повышенному накоплению в присутствии экзогенной 5-аминолевулиновой кислоты фотоактивного протопорфина IX, наличие которого можно определить

по специфической флуоресценции, вызываемой специальными источниками излучения. Протопорфин IX накапливается и сохраняется в значительном количестве в опухоли в течение нескольких часов, в то время как в нормальных клетках он быстро превращается в фотонеактивный гем под действием феррохелатазы. Результатом этого служит высокий флуоресцентный контраст опухоли относительно окружающей ткани, достигающий 10–15-кратной величины для различных опухолей.

Препарат Аласенс назначали перорально (1,5 г разводили в 100 мл питьевой негазированной воды) за 4 часа до операции. Для возбуждения флуоресценции применяли специальное оборудование Karl Storz системы D-Light C. Спектроскопическое исследование флуоресценции проводили с использованием лазерной электронно-спектральной установки ЛЭСА-01-БИОСПЕК. Для возбуждения флуоресценции применяли гелий-неоновый лазер с длиной волны 630,8 нм и мощностью 25 мВт.

При резекции почки оценивалась зона хирургического края для выполнения наиболее радикального вмешательства, при флуоресцентном контроле регистрировалось наличие или отсутствие зон патологического свечения на резецированной поверхности. Анализ полученных спектров проводили с помощью компьютерной программы LESA-Soft 9.

Оценивали следующие показатели флуоресценции:

- обычное свечение (аутофлуоресценция) нормальной ткани почки без приема фотосенсибилизатора;
- фоновую флуоресценцию здоровых тканей почки с введением фотосенсибилизатора;
- флуоресценция опухоли почки без приема фотосенсибилизатора;
- флуоресценция опухолевой ткани с введением фотосенсибилизатора;
- интенсивность флуоресценции опухоли;
- индекс контрастности флуоресценции в ткани опухоли, равный отношению интенсивности флуоресценции в ткани опухоли

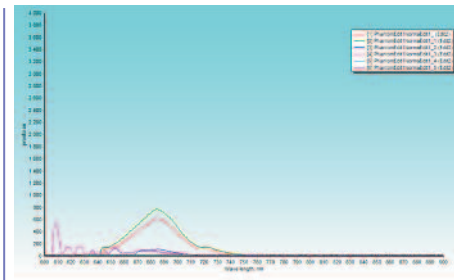


Рис. 1. График полученных спектров. Фиолетовая и синяя линии на графике – нормальная ткань почки. Красная и зеленая линии – опухолевая ткань почки

к интенсивности флуоресценции непораженной ткани;

– динамика прироста флуоресценции в ткани опухоли.

На рис. 1 представлены спектры флуоресценции нормальной и опухолевой ткани почки. Видно, что линия нормальной ткани почки фиолетового, синего цветов, линии зеленого и красного цвета соответственно отражают интенсивность флуоресценции непосредственно самой опухоли (аутофлуоресценция и с введением сенсбилизатора), которая значительно выше, чем в интактной ткани почки.

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

При выполнении резекции почек при ФД были получены изображения почек в белом и синем цвете. На рис. 2 представлено изображение почки в белом (нативном) свете, на рис. 3 – в синем свете. Видно, что при флуоресцентной диагностике отчетливо

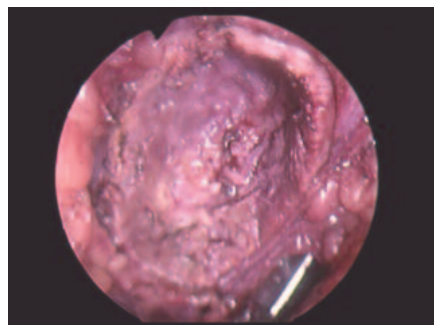


Рис. 2. Хирургический край при резекции почки без флуоресценции

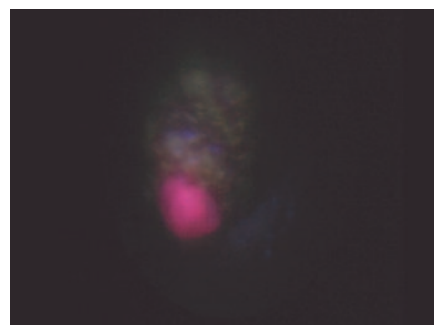


Рис. 3. Хирургический край при резекции почки при флуоресценции

Таблица 1. Общая характеристика больных

Вид операции	Открытая резекция почки		Лапароскопическая резекция почки
		20(35,7%)	
Пол	Мужчины		Женщины
	33(58,9%)		23(41,07%)
Стадия заболевания	pT1a	pT1b	pT2a
	52(92,8%)	2(3,5%)	2(3,%)
Локализация опухоли	Правая почка	Двухсторонний процесс	Левая почка
	25(44,6%)	4(7,1%)	27(48,2%)



Таблица 2. Результаты ФДД в зависимости от вида операции

	Общая группа N – 56	Открытая резекция почки N – 20	Лапароскопическая резекция почки N – 36
Флуоресценция хирургического края	9(16%)	4(7,1%)	5(8,9%)
Без флуоресценции	47(83,9%)	14(25%)	33(59%)
Ложно положительный	2(3,5%)	0(0%)	2(3,5%)
Ложно отрицательный	1(1,8%)	1(1,8%)	0(0%)
Чувствительность	78%	100%	60%
Специфичность	84%	70%	89%

визуализируется ткань почки с участком ярко-красного свечения, четко видны локализация, размер и границы опухолевой ткани.

У 47 пациентов (83,9%) не было обнаружено положительной флуоресценции хирургического края резекции, что было подтверждено при гистологическом исследовании. У 9 (16%) пациентов (у 4 пациентов – открытая резекция почки, 5 – лапароскопическая резекция почки) ФД продемонстрировала позитивную флуоресценцию хирургического края, у 7 (12,5%) из них результат был подтвержден морфологически, выявлен почечно-клеточный рак, негативная контрольная флуоресценция хирургического края, подтвержденная гистологически. У двух пациентов после лапароскопической ре-

зекции почки имело место ложноположительная флуоресценция, гистологическое заключение – ангиомиолипома, негативная контрольная флуоресценция хирургического края подтверждена гистологически.

Чувствительность метода ФД в общей группе составила 78%, специфичность – 84% (табл. 2).

После удаления опухолевой ткани вы-

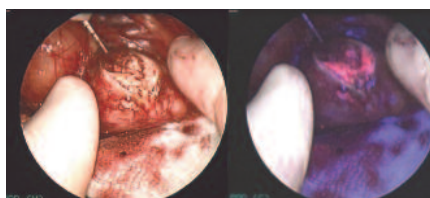


Рис. 4. Удаленная опухолевая ткань почки без флуоресценции, и с флуоресценцией

полнялась оценка флуоресценции этой ткани. На рис. 4 представлена фотография опухоли после резекции почки в нативном свете и с флуоресценцией, на которой четко видна граница между опухолью и нормальной тканью. Опухолевая ткань приобретает розовый цвет, а нормальная ткань – синий.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Полученные нами предварительные результаты свидетельствуют о том, что препарат Аласенс в значительно большей степени накапливается в опухолевой ткани по сравнению с нормальной почечной паренхимой, и интенсивность флуоресценции в опухолевой ткани существенно выше. Полученные результаты позволяют сделать вывод о высокой эффективности метода флуоресцентной диагностики в оценке радикальности оперативного вмешательства при органосохраняющем лечении почечно-клеточного рака. Это позволяет снизить риск местного рецидива заболевания и, следовательно, повысить продолжительность безрецидивного течения заболевания.

Окончательные выводы будут сделаны по мере накопления большего клинического материала и изучения отдаленных результатов оперативного лечения. ■

## Резюме:

Основными критериями оценки эффективности органосохраняющего лечения рака почки (РП) является частота местных рецидивов и отдаленная выживаемость. Причинами локального рецидива являются нерадикальность выполненной резекции почки и мультифокальный рост опухоли. В наше исследование включены данные 56 больных РП, которым проводилось оперативное лечение: 20 (35,7%) больным выполнена открытая резекция почки, 36 (64,2%) – лапароскопическая резекция почки. В качестве фотосенсибилизатора был использован отечественный препарат Аласенс (5-аминолевулиновая кислота). Спектроскопическое исследование флуоресценции проводили с использованием лазерной электронно-спектральной установки ЛЭСА-01-БИОСПЕК. У 47 пациентов (84%) не было обнаружено положительной флуоресценции хирургического края резекции, и у всех отсутствие опухолевой ткани подтверждено гистологическим исследованием. У 9 (16%) пациентов: (у 4 пациентов – открытая резекция почки, 5 – лапароскопическая резекция почки) – ФД продемонстрировала позитивную флуоресценцию хирургического края. У 7 (12%) пациентов из них результат был подтвержден морфологически, у 2 (3%) пациентов имело место ложноположительная флуоресценция, гистологическое заключение – ангиомиолипома. Чувствительность метода ФД в общей группе составила 78%, специфичность – 84%.

Исходя из вышеизложенного, можно сделать вывод о высокой эффективности применения метода ФД в оценке радикальности оперативного вмешательства при органосохраняющем лечении РП. Это приводит к снижению риска местного рецидива заболевания и, следовательно, повышает продолжительность безрецидивного течения заболевания.

**Ключевые слова:** рак почки, резекция почки, фотодинамическая диагностика, аласенс, положительный хирургический край.

**Key words:** kidney cancer, kidney resection, photodynamic diagnosis, Alasens, a positive surgical margin.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Злокачественные новообразования в России в 2010 году (заболеваемость и смертность). [Под ред. Чиссова В.И., Старинского В.В., Петровой Г.В.]. М.: ФГУ «МНИОИ им. П.А. Герцена Росмедтехнологий», 2011. 260 с.
2. Аполихин О.И., Чернышев И.В., Сивков А.В., Алтунин Д.В., Мельник К.К., Комарова В.А. Эффективность фотосенсибилизатора Аласенс для оценки радикальности операции по поводу рака почки. // Экспериментальная и клиническая урология. 2012. №2. С.58 – 60.
3. Murphy WM, Grignon DJ, Perlman EJ. Atlas of Tumour Pathology, 4-rd Ser., Fasc.I-Washington: Armed Forces Institute of Pathology. 2004. P. 124-137.
4. Dawson P, Peters AM. Dynamic contrast bolus computed tomography for the assessment of renal function. // Invest Radiol. 1993. Vol. 28. N 1 P. 1039-1042.
5. Rini BI, Campbell SC, Escudier B. Renal cell carcinoma. //Lancet. 2009. Vol. 28, N 373. P. 1119-1132.
6. Schlichter A, Wunderlich H, Junker K, Kosmehl H, Zermann DH, Schubert J. // Where are the limits of elective nephron-sparing surgery in renal cell carcinoma? // Eur Urol. 2000. Vol. 37, N 5. P.517-520.
7. Sieron A, Szygula M, Wojciechowski B. Photodynamic vs. autofluorescent diagnosis of urinary bladder using Xillix LIFE system. // 9th World congress of the international photodynamic association. 2003. P.15-75.
8. Каллаев К.К. Интраоперационный фотодинамический контроль радикальности простатэктомии: Дисс. ... канд. мед. наук. М., 2012. 148 с.
9. Hoda MR, Popken G. Surgical Outcomes of Fluorescence-Guided Laparoscopic Partial Nephrectomy Using 5-Aminolevulinic Acid-Induced Protoporphyrin IX. // J Surg Res. 2009. Vol.154, N.2. P. 220-225.
10. Чернышев И.В., Алтунин Д.В., Самсонов Ю.В., Каллаев К.К.. Новые возможности фотодинамической диагностики и лечения рака предстательной железы и почки. // Экспериментальная и клиническая урология. 2011. №2-3. С. 92- 94.

# Значение постимплантационной дозиметрии в прогнозировании эффективности брахитерапии у пациентов с раком предстательной железы низкого и умеренного риска

**The role of postimplant dosimetry in predicting permanent brachytherapy effectiveness in patients with low and intermediate risk prostate cancer**

*O.I. Apolikhin, A.V. Sivkov, V.N. Oshchepkov, D.A. Roschin, A.V. Koryakin*

Brachytherapy is a high-tech and minimally-invasive treatment for prostate cancer (PCa). Monitoring the effectiveness of brachytherapy is often made only on the basis of PSA dynamics. At the same time there is a simple and affordable tool of quality control – postimplantation dosimetry (PDA) based on the data of postoperative computed tomography (CT). The aim of our work was to analyze the disease-free survival of patients undergoing brachytherapy, depending on postoperative dosimetric parameters.

**Materials and Methods.** The analysis included 117 patients who meet the following criteria: disease stage T1-T2c, low or intermediate risk of disease (criteria D'Amico), follow-up period of 5 years or more, and performed PDA, which was carried out based on the day 30 CT data. According to the results of PDA patients were divided into 2 groups: group I figure D90 was  $\geq 140$  Gy, group II  $< 140$  Gy. Biochemical failure was defined by ASTRO. PSA blood test was carried out on 3, 6, 12, 18 and 24 months after brachytherapy and further on every year of life.

**Results.** Overall 5-year biochemical disease-free survival (bDFS) for both groups was 83.8%. 5-year bDFS in the first group for stage T1 was 96.4%, for stage T2 – 82.9% ( $p < 0.01$ ). Group 2 bDFS for stage T1 was 85.2%, stage T2 – at 71.9%. When analyzing the influence of histopathology, we obtained the following values of 5-year bBRV: low-grade adenocarcinoma – 96.2%, with moderately differentiated prostate cancer (Gleason  $< 7$ ) – 90.9%, which has no significant difference ( $p > 0, 05$ ). On average, 90% of the prostate volume (D90) received a dose of 167.4 Gy in the first group and 134.4 Gy in the second. 5-year bBRV was significantly higher in the group D90 $\geq 140$  Gy, compared to patients with a dose of  $< 140$  Gy: 90.2% and 77.6%, respectively ( $p < 0.05$ ).

Evaluation of complications of radiation therapy showed that the most significant symptom was dysuria, observed in 25 (42.4%) patients in group 1 and – 34 (58.6%) in group 2.

**Summary.** The study showed an unambiguous relationship between the D90 and the prognosis of the disease for all patients who receive more or less than 140 Gy in a statistically balanced groups of patients with localized prostate cancer. In fact, the dose received is a significant predictor of treatment outcome. Performing PDA allows not only to predict cancer outcomes, but is an important tool for quality control and skills improvement.

*О.И. Аполихин, А.В. Сивков, В.Н. Ощепков, Д.А. Роцин, А.В. Корякин*

*ФГБУ «НИИ урологии» Минздрава России*

**Б**рахитерапия является высоко-технологичным и малоинвазивным методом лечения рака предстательной железы (РПЖ), входит в стандарты лечения и демонстрирует высокую эффективность, особенно на ранних стадиях заболевания. [1, 2]. Метод основан на перманентном размещении закрытых микроисточников  $^{125}\text{I}$  в ткани предстательной железы, а особенности излучения данного изотопа и современные способы расчета дозиметрических параметров позволяют подвести к органу-мишени летальную дозу, практически не повреждая близлежащие структуры: мочеиспускательный канал, прямую кишку, мочевого пузыря. [3]

Большое количество исследований, посвященных брахитерапии, говорят о высокой эффективности и приемлемом профиле осложнений, что и обеспечило широкое признание метода [4]. Брахитерапия демонстрирует сопоставимые результаты по отношению к другим радикальным методам лечения (радикальная простатэктомия, дистанционная лучевая терапия) при условии правильного отбора пациентов, с точным морфологическим и клиническим стадированием РПЖ, учетом уровня сывороточного простат-специфического антигена (ПСА), а также размеров предстательной железы и степени выраженности инфравезикальной обструкции [5].

Совершенствование планирующих систем, а также улучшение ультразвуковой визуализации позволяли по-

степенно повышать дозу излучения, что явилось существенным фактором, определившим успех применения данного метода в лечении РПЖ [6].

Контроль эффективности брахитерапии зачастую производят только на основании послеоперационного контроля уровня ПСА по внутреннему протоколу конкретного медицинского учреждения, а объективная послеоперационная оценка качества имплантации не осуществляется. Это компенсируют эскалацией дозы при интраоперационном планировании, повышая риск лучевых осложнений. В то же время существует простой и доступный инструмент контроля качества – постимплантационный дозиметрический анализ (ПДА), основанный на данных послеоперационной компьютерной томографии (КТ), трансректального ультразвукового исследования (ТРУЗИ) или магнитно-резонансной томографии (МРТ). Проведение данной процедуры рекомендовано Американским Обществом Брахитерапевтов. Сопоставление результатов ПДА с показателями биохимической безрецидивной выживаемости (бБРВ) подвергло сомнению общепринятый постулат о зависимости эффективности лечения от дозы радиации. Увеличение дозы, влекущее за собой повышение частоты осложнений, вовсе не гарантирует лучшие результаты безрецидивной выживаемости [7, 8]. Причиной этому может быть целый комплекс факторов, однако ни один из них не является достаточно очевидным, чтобы объяснить возникшее противоречие в

оценке связи ББРВ с полученной дозой облучения [9].

Исходя из вышесказанного представляется актуальной проблема комплексного изучения прогностических факторов для определения ожидаемой безрецидивной выживаемости больных локализованным РПЖ после проведения низкодозной брахитерапии на основе оценки показателей стандартного обследования больного до операции и критериев контроля качества лечения. Это позволит оптимизировать методику лечения и послеоперационного наблюдения пациентов.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В клинике ФГБУ «НИИ урологии» Минздрава России в период с 2000 по 2013 гг. брахитерапия с использованием радиоактивных источников  $^{125}\text{I}$  выполнена 281 мужчине с РПЖ в стадии T1-T3a. Доза облучения варьировала от 120 до 160 Грей. В исследование включены 117 пациентов, соответствующих следующим критериям: стадия РПЖ T1-T2c, низкий или промежуточный риск прогрессирования заболевания по критериям D'Amico, срок наблюдения 5 и более лет.

Все пациенты прошли ПДА для оценки очаговой дозы. Анализ осуществляли на основании данных КТ, выполненной на 30-е сутки после имплантации. По результатам ПДА пациенты были разделены на 2 группы: в I группе (n=59) показатель D90 (доза, которую получает 90% объема предстательной железы) был

равен или превышал 140 Грей, а в группе II (n=58) – был менее 140 Грей.

В зависимости от стадии РПЖ и степени дифференцировки опухоли по Глиссону группы пациентов, включенных в исследование, были статистически симметричны (табл. 1). Средний объем предстательной железы по данным трансректального ультразвукового исследования перед имплантацией составил в I группе  $34,1 \pm 4,1$  (15-68)  $\text{см}^3$ , а во II –  $33,5 \pm 4,7$  (13-61)  $\text{см}^3$ . Средний уровень ПСА до начала лечения в I-ой группе был равен  $7,3 \pm 2,6$  (4,7-13,6) нг/мл, и во II –  $7,9 \pm 2,4$  (5,1-15,7) нг/мл. Урофлоуметрия была проведена всем пациентам, при этом средняя максимальная скорость мочеиспускания мочи ( $Q_{\text{max}}$ ) составила у больных I группы  $16,6 \pm 1,7$  мл/сек и во II –  $16,1 \pm 1,5$  мл/сек. По всем вышеуказанным клиническим параметрам достоверных статистических различий между группами получено не было ( $p > 0,05$ ).

В качестве основного критерия оценки отдаленных результатов лечения принимали ББРВ, которую определяли для каждого пациента от даты констатации полной ремиссии до даты рецидива или даты последней явки больного, если рецидив не выявлен. Биохимический рецидив констатировали по критериям ASTRO. Оценка концентрации ПСА в сыворотке крови осуществляли через 3, 6, 12, 18 и 24 месяцев после брахитерапии и далее – каждый год жизни.

## РЕЗУЛЬТАТЫ

Общая 5-летняя ББРВ для обеих групп составила 83,8%, что сопоставимо

с аналогичными результатами лучших мировых центров, работающих в области брахитерапии РПЖ [10]. Результаты сравнимы с другими радикальными методами, в том числе приближаются к показателям радикальной простатэктомии, описанными для групп с низким и промежуточным риском [11].

Средняя D90 по результатам ПДА в I группе составила 167,4 Гр, а во II – 134,4. Различия между группами – статистически достоверны. Одновременно, 5-летняя безрецидивная выживаемость после брахитерапии в группе больных, получивших  $D90 > 140$  Гр, была достоверно ( $p < 0,05$ ) выше, чем в группе больных с дозой облучения  $< 140$  Гр и составила 90,2% и 77,6% соответственно (рис. 1).

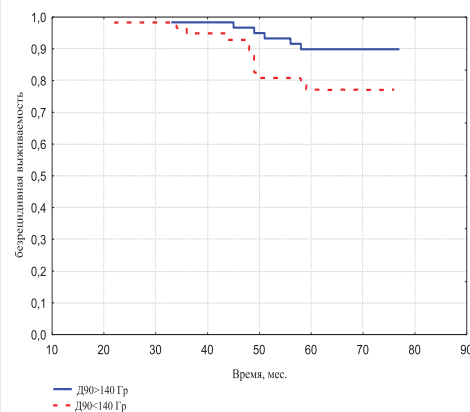


Рис. 1. Безрецидивная выживаемость больных РПЖ в зависимости от D90

Одним из наиболее значимых критериев оценки эффективности противоопухолевой терапии РПЖ, прогноза течения заболевания и доклинического выявления рецидивов является уровень ПСА. В нашем исследовании, как и ожидалось, 5-летняя ББРВ в обеих группах оказалась выше у больных с уровнем ПСА менее 10 нг/мл (табл. 2).

Стадия заболевания и показатель Глиссона также оказали существенное влияние на отдаленные результаты лечения. Так, и в I и во II группах при стадии T1 ББРВ оказалась выше, чем при стадии T2 (рис. 2-3). Показатель 5-летней ББРВ выживаемости в I группе составил при стадии T1 96,4%, а при стадии T2 – 82,9% ( $p < 0,01$ ). Во II группе 85,2% и 71,9% соответственно. Различия показателей между стадиями T1 и T2 в обеих группах имеют статистически значимое отличие ( $p < 0,05$ ).

Таблица 1. Характеристика пациентов по исходным параметрам

Показатель		I группа	II группа	p
T1 N0 M0		6 (10,2%)	7 (12,1%)	$p > 0,05$
T2a-c N0 M0		53 (89,8%)	51 (87,9%)	
Показатель Глиссона	$\leq 4$	13 (22,0%)	15 (25,9%)	
	5-6	38 (64,4%)	38 (65,5%)	
	7	8 (13,6%)	5 (8,6%)	

Таблица 2. Безрецидивная выживаемость в зависимости от дозы облучения и уровня исходного ПСА

	I группа	II группа	p
PSA $\leq 10$ нг/мл	94,7%	86,2%	$p > 0,05$
$10 < \text{PSA} < 20$ нг/мл	81,6%	72,4%	$p < 0,05$
p (внутри группы)	$p < 0,01$	$p < 0,05$	

При анализе влияния степени дифференцировки опухоли на ББРВ в настоящем исследовании удалось продемонстрировать высокую 5-летнюю безрецидивную выживаемость пациентов и с высоко- и с умереннодифференцированными опухолями. Так, у пациентов с показателем Глисона менее 5 баллов, 5-летняя ББРВ достигла 96,2%, а при показателе Глисона 5-6 баллов – 90,9%. Эти различия оказались статистически недостоверны ( $p > 0,05$ ). При этом была обнаружена достоверная разница в ББРВ ( $p < 0,05$ ) у больных с умеренно дифференцированной аденокарциномой и показателем Глисона 7 (81,8%) по сравнению с пациентами, имеющими 5-6 баллов по Глисона и меньше.

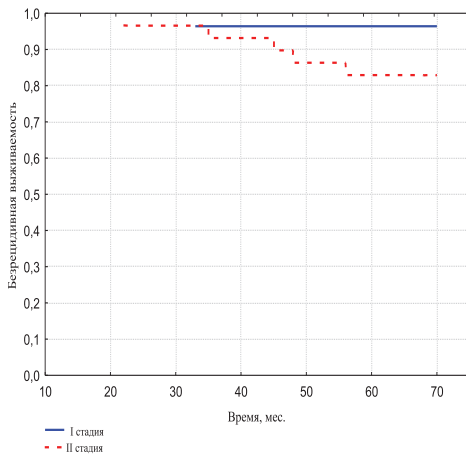


Рис. 2. Безрецидивная выживаемость больных I группы в зависимости от стадии РПЖ

Оценка осложнений лучевого лечения у 117 пациентов показала (табл. 3), что в раннем периоде к наиболее значимым симптомам со стороны нижних мочевых путей относится дизурия, ко-

торая в I группе отмечена у 34 (58,6%) больных, а во II – у 25 (42,4%) / При этом выявлены статистически значимые различия между группами ( $p < 0,05$ ).

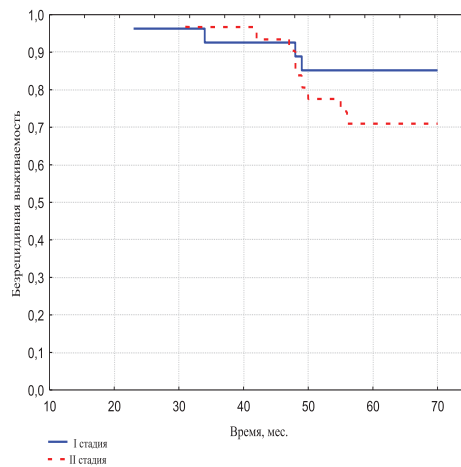


Рис. 3. Безрецидивная выживаемость больных II группы в зависимости от стадии РПЖ

## ДИСКУССИЯ

В последние годы ведется оживленная дискуссия о наличии или отсутствии прямой зависимости ББРВ от фактической локальной дозы излучения. Причиной этому может стать любой из множества факторов, о которых мы упоминали ранее [9]. Для исключения влияния этих факторов мы постарались собрать максимально однородные по своему составу группы пациентов, прооперированных в одном центре одними и теми же специалистами, применив единое определение «биохимического рецидива» и различающихся, по сути, только величиной дозы. Как показывают зарубежные публикации из центров с большим количе-

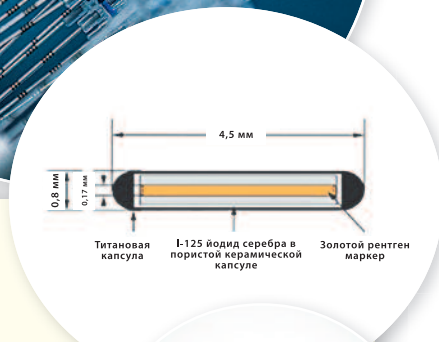
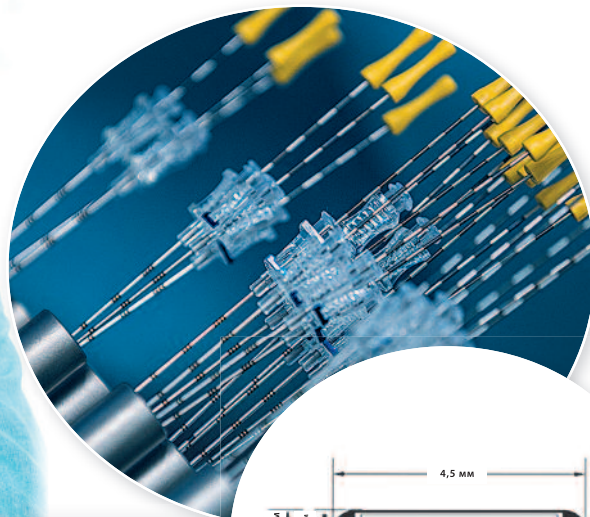
ством операций и отработанной методикой, D90 там не варьирует в широких пределах, что также затрудняет оценку влияния этого параметра на ББРВ. В нашем случае, включение в анализ данных за длительный срок позволило оценить результаты как ранних клинических случаев, когда методика только внедрялась, так и пациентов прооперированных относительно недавно и с хорошими показателями дозиметрии. При условии симметричности групп по исходным параметрам, данные ПДА значительно отличались, что и позволило доказать несомненное влияние показателя D90 на эффективность манипуляции. Одновременно считаем необходимым подчеркнуть важнейшую роль тщательного стадирования и правильного отбора больных, непосредственно влияющих на отдаленные результаты брахитерапии рака предстательной железы.

## ВЫВОДЫ

При прогнозировании послеоперационного течения заболевания необходимо учитывать не только исходные данные, отражающие стадию, дифференцировку опухоли, ее объем и степень инфравезикальной обструкции, но и важнейший параметр, характеризующий качество выполненной имплантации (значительно варьирующей от специалиста к специалисту). Проведенное исследование показало достоверную зависимость 5-летних результатов ББРВ от D90 более и менее 140Гр в статистически симметричных группах больных локализованным РПЖ. Фактически полученная доза является значимым предиктором результата лечения. При этом, такие факторы, как исходный ПСА, индекс Глисона и стадия заболевания также имеют большое прогностическое значение. Выполнение ПДА позволяет не только прогнозировать онкологические результаты лечения, но является важным инструментом контроля качества работы операционной бригады и повышения ее квалификации путем анализа собственных ошибок. ■

Таблица 3. Частота осложнений после брахитерапии

Осложнение	Частота осложнений				P
	1 группа (D90 > 140 Гр)		2 группа (D90 < 140 Гр)		
	абс.	%	абс.	%	
Дизурия	34	58,6	25	42,4	$p < 0,05$
Гематурия	3	5,2	2	3,4	$p > 0,05$
Проктит	7	12,1	4	6,8	$p > 0,05$
Уретрит	8	13,8	5	8,5	$p > 0,05$
Простатит	23	39,6	19	32,2	$p > 0,05$
ОЗМ	7	12,1	6	10,2	$p > 0,05$



# БРАХИТЕРАПИЯ

СОВРЕМЕННО И ВЫСОКОТЕХНОЛОГИЧНО  
МАЛОИНВАЗИВНО И ЭФФЕКТИВНО

**Б** РАХИТЕРАПИЯ рака предстательной железы – внутритканевая лучевая терапия – имплантация микроисточников радиоактивного излучения на основе I-125 непосредственно внутрь пораженного органа.

## БРАХИТЕРАПИЯ:

### ↘ ВЫСОКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ

- реальная альтернатива хирургическому вмешательству или наружному облучению
- возможность достижения оптимальной дозы излучения
- отсутствие поражения прилегающих органов и тканей

### ↘ НИЗКАЯ ТРАВМАТИЧНОСТЬ

- минимальная кровопотеря
- быстрое восстановление
- минимальный процент пациентов с недержанием мочи и ректальными осложнениями
- высокая степень сохранения потенции

### ↘ ПРИЕМЛЕМОСТЬ ДЛЯ ПАЦИЕНТОВ

- лечение пожилых пациентов
- лечение пациентов с тяжелыми сопутствующими заболеваниями
- сохранение высокого уровня качества жизни пациента

### ↘ УДОБСТВО

- госпитализация – 1 сутки
- период реабилитации – 3-4 дня

## «БЕБИГ» – ВАШ НАДЕЖНЫЙ ПОСТАВЩИК

- ➔ Поставляем все необходимое оборудование, программное обеспечение, микроисточники I-125 и расходные материалы для проведения брахитерапии.
- ➔ Берем на себя обучение ваших специалистов как у отечественных, так и зарубежных экспертов.

**Резюме:**

Брахитерапия является высокотехнологичным и малоинвазивным методом лечения рака предстательной железы (РПЖ). Контроль эффективности брахитерапии зачастую производится только на основании динамики ПСА. В то же время существует простой и доступный инструмент контроля качества – постимплантационный дозиметрический анализ (ПДА), основанный на данных послеоперационной компьютерной томографии (КТ). Целью нашей работы стал анализ безрецидивной выживаемости пациентов, перенесших брахитерапию, в зависимости от послеоперационных дозиметрических показателей.

**Материалы и методы.** В анализ включены 117 пациентов, соответствующих следующим критериям: стадия заболевания T1-T2c, низкий или промежуточный риск прогрессирования заболевания (по критериям D'Amico), срок наблюдения 5 и более лет, а также выполненный ПДА для оценки очаговой дозы. ПДА выполнялся на основании данных КТ, выполненной на 30-е сутки после имплантации. По результатам ПДА пациенты были разделены на 2 группы: в I группе показатель D90 составлял >140 Грей, в группе II <140 Грей. Биохимический рецидив определялся по критерию ASTRO. Оценка концентрации простатического специфического антигена в сыворотке крови осуществлялась через 3, 6, 12, 18 и 24 месяца после проведения брахитерапии и далее – каждый год жизни.

**Результаты.** Общая 5-летняя безрецидивная выживаемость (ББРВ) для обеих групп составила 83,8%. Показатель 5-летней безрецидивной выживаемости в первой группе составил при стадии T1 96,4%, а при стадии T2 – 82,9% (p<0,01). Во второй группе пятилетняя безрецидивная выживаемость при стадии T1 достигнута у 85,2% пациентов, при стадии T2 – у 71,9%. При анализе влияния степени дифференцировки опухоли мы получили следующие значения 5-летней ББРВ: для пациентов с высокодифференцированной аденокарциномой – 96,2%, с умереннодифференцированным РПЖ (Глисон<7) – 90,9%, что не имеет значимых различий (p>0,05). Оценка дозиметрических данных ПДА: В среднем 90% объема ПЖ (D90) получило дозу 167,4 Гр в первой группе и 134,4 Гр во второй, 5-летняя ББРВ была достоверно выше в групп D90≥140 Гр, чем в группе больных с дозой облучения <140 Гр: 90,2% и 77,6% соответственно (p<0,05).

Оценка осложнений лучевого лечения показала, что наиболее значимым симптомом оказалась дизурия, которая в I группе отмечалась у 25 (42,4%) больных, во II группе – у 34 (58,6%),

**Выводы.** Проведенное исследование показало однозначную зависимость между D90 и прогнозом заболевания для всех пациентов, которые получают дозу облучения больше или меньше 140 Гр в статистически симметричных группах больных локализованным РПЖ. Фактически полученная доза является значимым предиктором результата лечения.

Выполнение ПДА позволяет не только прогнозировать онкологические результаты лечения, но является важным инструментом контроля качества работы операционной бригады и повышения ее квалификации путем анализа собственных ошибок.

**Ключевые слова:** рак предстательной железы, брахитерапия, постимплантационная дозиметрия.

**Key words:** prostate cancer, brachytherapy, postimplant dosimetry.

Использованные для исследований радиоактивные источники <sup>125</sup>I и расходные материалы были предоставлены ООО «БЕБИГ» (прим. редакции)

**ЛИТЕРАТУРА**

1. Peinemann F, Grouven U, Bartel C, Sauerland S, Borchers H, Pinkawa M, Heidenreich A, Lange S. Permanent interstitial low-dose-rate brachytherapy for patients with localised prostate cancer: a systematic review of randomised and nonrandomised controlled clinical trials. // Eur Urol. 2011. Vol. 60, № 5. P. 881-93
2. Taira A.V., Merrick G.S., Galbreath R.W. Natural history of clinically staged low- and intermediate-risk prostate cancer treated with monotherapeutic permanent interstitial brachytherapy // Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2010. Vol. 76. № 2. P. 349-354.
3. Панарина Н.Т., Свиридов П.В., Володина Т.В. Технология брахитерапии рака предстательной железы микроисточниками <sup>125</sup>I // Мед. физика. 2006. № 4. С. 24-29.
4. Аполихин О.И., Катибов М.И., Осипов О.В. Качество жизни больных раком простаты после оперативного лечения // Медицинский совет. 2011. № 7-8. С. 86-88.
5. Kollmeier MA., Stock RG., Stone N. Biochemical outcomes after prostate brachytherapy with 5-year minimal follow-up: importance of patient selection and implant quality // Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2003. Vol. 57. P. 645-653.
6. Stock RG., Stone NN., Cesaretti JA. Biologically effective dose values for prostate brachytherapy: effects on PSA failure and posttreatment biopsy results // Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2006. Vol. 64. № 2. P. 527-533.
7. Gastaldi E., Chiono L., Gallo F. Dosimetry doesn't seem to predict the control of organ-confined prostate cancer after I-125 brachytherapy. Evaluation in 150 patients // Arch Ital Urol Androl. 2009. Vol. 81. № 4. P. 215-217.
8. Wakil G., Gobaux V., Hajage D. Can intermediate-risk patients be safely treated with permanent implant prostate brachytherapy: long-term results of the first 1044 patients of the Paris Institut Curie // Brachytherapy. 2011. Vol. 10. P. 54.
9. Сивков А.В., Ощепков В.Н., Рощин Д.А., Корякин А.В. Постимплантационная дозиметрия и зависимость доза-реакция при брахитерапии рака предстательной железы: все давно известно? // Экспериментальная и клиническая урология. 2013. №1. С.75-80
10. Hinnen KA, Battermann JJ, van Roermund JG, Moerland MA, Jürgenliemk-Schulz IM, Frank SJ, van Vulpen M. Long-term biochemical and survival outcome of 921 patients treated with I-125 permanent prostate brachytherapy. // Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2010. Vol. 76, № 5. P. 1433-1438
11. Han M, Partin AW, Zahurak M, Piantadosi S, Epstein JI, Walsh PC. Biochemical (prostate specific antigen) recurrence probability following radical prostatectomy for clinically localized prostate cancer. // J Urol. 2003. Vol. 169, № 2. P. 517-523.

# Прогностическое значение молекулярно-биологических, морфологических и клинических маркеров в оценке эффективности лечения локализованного рака предстательной железы высокоинтенсивным сфокусированным ультразвуком

**Prognostic role of the biomolecular, morphological and clinical markers in the assessment of the efficacy of the treatment for localized prostate cancer using high-intensity focused ultrasound**

*R.N. Fomkin, E.S. Voronina, V.M. Popkov, G.N. Maslyakova, B.I. Blumberg*

**Aim of the study:** to evaluate the role of the prognostic factors in the efficacy control of the treatment for localized prostate cancer using high-intensity focused ultrasound (HIFU).

**Materials and methods:** as the object of study the patients with biopsy-proven localized prostate cancer were chosen, which were treated using HIFU-ablation. Random assignment to two groups was performed: patients with or without confirmed local recurrence according to the prostate biopsy results after HIFU-ablation.

**Results.** The most powerful predictors of the recurrence were serum PSA level, PSA-density, Gleason grade, presence of lymphovascular and perineural invasion. In our opinion next to these criteria it is necessary to use the immunohistochemistry markers using several antibodies. The most objective predictors of the favorable outcome were: PCNA expression up to Hs=160, low or negative expression of AMACR, low cytoplasmatic expression of bcl2, nuclear expression of p53 more than 120. Patients with extensive expression of the markers PCNA, AMACR and bcl2, low expression of the p53 and reduced expression of E-Cadherin could be identified as at risk of recurrence or the prolonged growth of the tumor not taking into consideration favorable clinical course of the disease. This information could be also used to decide, whether if these patient are in need of the additional treatment modalities or not.

*Р.Н. Фомкин<sup>1,2</sup>, Е.С. Воронина<sup>1,2</sup>, В.М. Попков<sup>1</sup>, Г.Н. Маслякова<sup>1,2</sup>, Б.И. Блумберг<sup>1,2</sup>*

<sup>1</sup>ГБОУ ВПО «Саратовский государственный медицинский университет имени В.И. Разумовского» Минздрава России

<sup>2</sup>НИИ Фундаментальной и клинической уронефрологии, Саратов

**В** России, как и во всем мире, наблюдается неуклонный рост заболеваемости и распространенности онкологических новообразований. Это связано как с увеличением числа провоцирующих факторов, так и с повышением продолжительности жизни населения. В 2012 г. в Российской Федерации был зарегистрирован 525 931 случай злокачественных новообразований (в том числе около 241 000 случаев у мужчин). Прирост онкологической заболеваемости за прошедшее десятилетие (с 2002 по 2012 г.) составил 18%, а показатель распространенности злокачественных новообразований за указанный период вырос на 37,2% и достиг 2095,4 на 100 000 населения в 2012 г. [1].

Одну из лидирующих позиций в структуре заболеваемости злокачественными новообразованиями мужского населения России по-прежнему занимает рак предстательной железы (РПЖ) (11,9%). При этом в возрастной группе 60 лет и старше у мужчин одна из доминирующих нозологий также представлена злокачественным поражением предстательной железы (ПЖ) (15,7%). Показатель распространенности этого заболевания в 2012 году составил 93,7 на 100 000 населения. В структуре смертности от злокачественных новообразований более 30% составляют лица в возрасте моложе 60 лет, что свидетельствует о чрезвычайно высокой социальной значимости ранней диагностики, профилактики и лечения онкологических заболеваний у данной категории больных [2].

За последние десятилетия достигнуты значительные успехи в совершенствовании технологий диагностики и лечения РПЖ. Однако это заболевание остается

одной из сложных и актуальных проблем во всех странах мира. Для России ее решение особенно важно, учитывая негативные демографические процессы – высокую смертность и старение населения [3]. Известно, что с увеличением возраста растет частота возникновения сердечно-сосудистой патологии, что не всегда позволяет проводить таким пациентам радикальное органосохраняющее оперативное лечение. В этом случае возможно применение альтернативных малоинвазивных методов лечения РПЖ, таких как высокоинтенсивная сфокусированная ультразвуковая (HIFU) абляция ПЖ [4].

В мировой периодической печати имеются публикации, в которых анализируется эффективность и безопасность этого метода [5, 6, 7]. Однако, данные касающиеся показаний и противопоказаний к HIFU абляции ПЖ с учетом оценки и анализа значимых прогностических факторов на до- и послеоперационном этапе не представлены. На наш взгляд так и не определены четкие критерии отбора больных к применению этого метода лечения, не определена роль морфологических, в том числе иммуногистохимических маркеров в оценке прогноза течения заболевания после HIFU абляции ПЖ. Таким образом, исследование, посвященное комплексному изучению влияния клинических, лабораторных и морфологических маркеров на выбор метода лечения локализованного РПЖ с помощью нового альтернативного малоинвазивного метода, каким является HIFU терапия, крайне актуально.

**Цель исследования:** изучить значение клинических, лабораторных и морфологических маркеров в оценке прогноза

результатов лечения локализованного РПЖ методом HIFU абляции.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Объектом исследования явились 75 пациентов с локализованным, подтвержденным морфологически РПЖ, находившихся на лечении в клинике урологии клинической больницы имени С.Р. Миротворцева СГМУ. Всем больным было проведено первичное оперативное лечение РПЖ методом HIFU абляции на аппарате "Ablatherm Integrated Imaging"® (EDAP TMS, Франция) с предшествующей трансуретральной резекцией ПЖ.

Общая группа больных (n=75) была подразделена на две выборки: 1-я группа – больные с отсутствием рецидива опухоли (n=60) и 2-я группа – пациенты с доказанным путем морфологического исследования биоптатов резидуальной ткани ПЖ после HIFU абляции рецидивом опухоли (n=15). При этом соблюдалось достижение сопоставимости групп по характеристикам, способным влиять на изучаемый результат исследования. Для сравнительной оценки двух групп учитывались данные клинического, инструментального, лабораторного, морфологического обследования. Проводился анализ с учетом следующих показателей: возраст пациента, до- и послеоперационный уровень ПСА, результаты морфологического исследования до и после лечения (показатель суммы баллов по Глисона, относительная доля позитивных биопсийных столбиков, наличие перинеуральной и лимфоваскулярной инвазии).

Гистохимические и иммуногистохимические реакции проводились на серийных парафиновых срезах биоптатов ПЖ, используя стрептавидин-биотиновый метод (Dako) и систему Reveal-biotin-free polyvalent DAB, в качестве хромогена – диаминобензидин (Dako). Для иммуногистохимического исследования были использованы 16 коммерческих моноклональных антител, разделенных на группы по функциональной значимости: маркер пролиферативной активности (PCNA); регулятор клеточного цикла (P53); маркеры апоптоза (bcl-2, BAX); маркер ангиогенеза (VEGF); маркеры гормональной активности (AR, ER); маркер межклеточных взаимодействий (E-кадгерин); простатический онкомаркер (AMACR). Результаты иммуногистохимического исследования (PCNA, P53, экспрессия на рецепторы андрогенов и эстрогенов – ядерная экспрессия) оценивались полуколичественным методом при помощи гистос-

чета по формуле  $Hs = \sum P \times I$  (где I – интенсивность окрашивания, P – процент окрашенных клеток). При реакции с AMACR, Bcl2, и E кадгеринном, VEGF, BAX (цитоплазматическая и мембранная экспрессия) использовалась качественная оценка. Морфометрическое исследование иммуногистохимических препаратов проводилось с использованием системы анализа цифровых изображений медицинского Микровизора  $\mu$ Vizo-103.

Статистически данные представлены в виде медианы и интерквартильных рангов. Тест Wilcoxon использовался для сравнения данных до и после лечения. Взаимосвязь исследуемых данных клинического обследования и послеоперационного морфологического исследования с частотой развития рецидива РПЖ после HIFU абляции ПЖ определялась на основании оценки результатов корреляционного анализа. При расчетах с целью перекрестной верификации корреляционной связи нами использовались как параметрический коэффициент корреляции Пирсона, так и непараметрический – Спирмена. Во всех статистических анализах,  $p < 0.05$  использовался для определения статистической значимости.

## РЕЗУЛЬТАТЫ

Средний возраст больных составил  $63,5 \pm 1,0$  года и варьировал от 55 до 84 лет. Продолжительность наблюдения результатов после HIFU абляции ПЖ в среднем была равна  $24,6 \pm 1,7$  месяцам и колебалась от 12 до 36 месяца. У всех пациентов 1-й группы изначально была диагностирована различной степени дифференцировки мелкоацинарная аденокарцинома. Суммы баллов по градации Глисона распределились в следующем процентном соотношении: в 57,5% случаев –  $3+3=6$  баллов, в 17,9% –  $3+4=7$  баллов, в 12,8% –  $2+3=5$  баллов, в 11,8% –  $4+4=8$  баллов. В 59% случаев аденокарцинома сочеталась с доброкачественной гиперплазией и простатической интраэпителиальной неоплазией высокой и низкой степени. Относительный объем злокачественного поражения биоптата составлял  $43,1 \pm 1,1\%$ . У пациентов 2-й группы также в 98% преобладала мелкоацинарная аденокарцинома, в единичных случаях наблюдалась криброзная форма. Градация по шкале Глисона выглядела следующим образом: в 53,6% случаев –  $3+3=6$  баллов, в 16,8% –  $3+4=7$  баллов, в 17,8% –  $2+3=5$  баллов, в 6,4% –  $4+4=8$  баллов, в 6,3% –  $4+5=9$  баллов. Сочетание аденокарциномы с доброкачественной гиперплазией и простатической интраэпителиальной неоплазией высокой и

низкой степени отмечено в 15,8% наблюдений. Относительный объем злокачественного поражения биоптата составлял  $59,2 \pm 1,0\%$ .

### 1. Взаимосвязь предоперационного уровня сывороточного PSA и его плотности с частотой развития рецидива РПЖ.

В группе больных с отсутствием рецидива опухоли в среднем предоперационный уровень PSA был равен  $10,69 \pm 1,56$  нг/мл. В 50% случаев у данной группы этот показатель находился в промежутке  $6,2-15,1$  нг/мл. В группе больных с рецидивом опухоли в среднем предоперационный уровень PSA был равен  $21,9 \pm 7,22$  нг/мл. Доля рецидивов у больных с предоперационным уровнем сывороточного PSA в диапазоне  $< 10$  нг/мл равна  $0,08 \pm 0,07$ , а при уровне PSA  $> 20$  нг/мл прогрессия заболевания наблюдается у большинства больных –  $0,56 \pm 0,17$ . Полученные данные демонстрируют взаимосвязь высоких цифр предоперационного уровня PSA и высокой вероятности возникновения рецидива РПЖ после лечения. В группе больных с отсутствием рецидива опухоли в среднем плотность PSA была равна  $0,35 \pm 0,06$  нг/мл/см<sup>3</sup>. В группе больных с рецидивом опухоли в среднем плотность PSA составляла  $1,17 \pm 0,52$  нг/мл/см<sup>3</sup>. Данные свидетельствуют об увеличении доли возникновения рецидивов при увеличении плотности PSA. Показатели частоты возникновения рецидива в приведенных интервалах плотности PSA существенно отличаются, при этом различие статистически значимое ( $p < 0,05$ ).

### 2. Зависимость частоты развития рецидива РПЖ от доли позитивных биопсийных столбиков.

В среднем, показатель относительной доли позитивных биопсийных столбиков в общей группе был равен  $0,35 \pm 0,05$ , при минимальном значении равном 0 (отсутствие аденокарциномы при трансректальной мультифокальной биопсии), максимальном – 1 (обнаружение злокачественной опухоли во всех столбиках). Наиболее часто наблюдаемое значение признака было равно 0,5. В 50% случаев показатель доли позитивных биопсийных столбиков находился в пределах  $0,18-0,5$ . В группе больных с отсутствием рецидива опухоли в среднем показатель доли позитивных биопсийных столбиков был равен  $0,25 \pm 0,05$ , при минимальном значении признака равном 0, максимальном – 1. В 50% случаев в данной группе этот показатель находился в промежутке  $0,17-0,4$ . В группе больных с рецидивом опухоли в среднем значение доли позитивных биопсийных столбиков было равно  $0,55 \pm 0,07$ , при минимальном значении признака равном  $0,07$ ,



максимальном — 1. В 50% случаев у данной группы этот показатель находился в промежутке 0,2-0,68. Данные свидетельствуют, что риск возникновения рецидива РПЖ после HIFU абляции существенно возрастает, когда позитивные столбики составляют более половины от общего числа.

**3. Значение суммы баллов по шкале Глисона в оценке вероятности возникновения рецидива после HIFU абляции предстательной железы.** В группе больных с отсутствием рецидива опухоли в среднем сумма баллов по шкале Глисона была равна  $5,1 \pm 0,25$  балла. В 50% случаев среди данной группы этот показатель находился в промежутке 4-6 баллов. В группе больных с рецидивом опухоли в среднем сумма Глисона была равна  $6,20 \pm 0,5$  баллов. В 50% случаев в данной группе этот показатель находился в промежутке 5-7 баллов. В нашем исследовании доля рецидивов у больных с суммой Глисона 4 балла равна  $0,05 \pm 0,07$ , с суммой Глисона 5 баллов равна  $0,14 \pm 0,08$ , с суммой Глисона 6 баллов равна  $0,40 \pm 0,17$ , с суммой Глисона 7 баллов равна  $0,78 \pm 0,16$ , с суммой Глисона 8 баллов равна  $1,0 \pm 0,18$ , с суммой Глисона 9 баллов равна  $1,5 \pm 0,19$ . Данные свидетельствуют об увеличении доли возникновения рецидивов при увеличении суммы баллов по шкале Глисона.

**4. Наличие перинеуральной инвазии и развитие рецидива опухоли после HIFU абляции предстательной железы.** Мы исследовали случаи с перинеуральной инвазией (ПНИ) в предоперационных патоморфологических образцах ПЖ, полученных при биопсии. Перинеуральная инвазия определялась как присутствие аденокарциномы в перинеуральных пространствах в пределах ткани ПЖ. К данному критерию относили все случаи наличия перинеуральной инвазии: как единичной, так и выраженной. В группе больных с отсутствием рецидива опухоли в 13,9% случаев выявлена перинеуральная инвазия, в то время как в группе больных с рецидивом опухоли наличие перинеуральной инвазии отмечалось чаще — 46,1%. У 40% больных ПНИ не обнаружена. Данные свидетельствуют об увеличении доли возникновения рецидивов при наличии перинеуральной инвазии. При этом различия являются статистически достоверными ( $p < 0,05$ ).

**5. Роль лимфоваскулярной инвазии в прогнозировании исходов HIFU абляции предстательной железы.** Лимфоваскулярная инвазия определялась как обнаружение опухолевых клеток в преде-

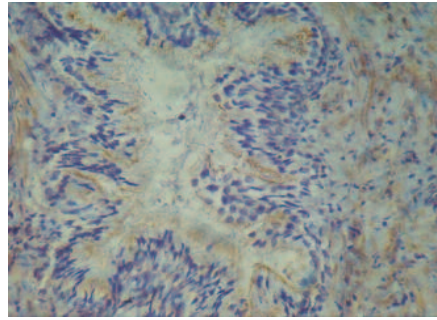


Рис. 1. Слабо выраженная цитоплазматическая экспрессия Амакр в эпителии ПЖ в группе пациентов с отсутствием рецидива. Окраска: иммуногистохимия с антителом Амакр Ув.400

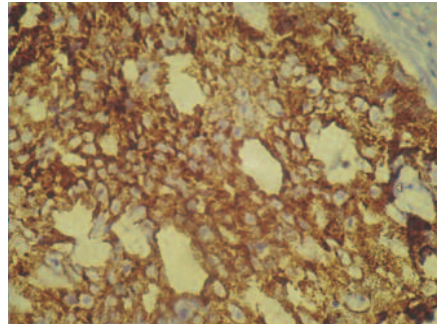


Рис. 2. Выраженная цитоплазматическая экспрессия Амакр в эпителии ПЖ в группе пациентов с последующим рецидивом. Окраска: иммуногистохимия с антителом Амакр Ув.600

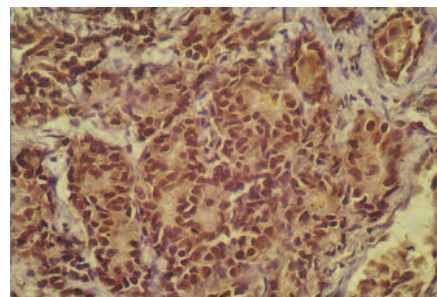


Рис. 3. Выраженная ядерная экспрессия P53 в эпителии ПЖ в группе пациентов без рецидива. Окраска: иммуногистохимия с антителом P53. Ув.400

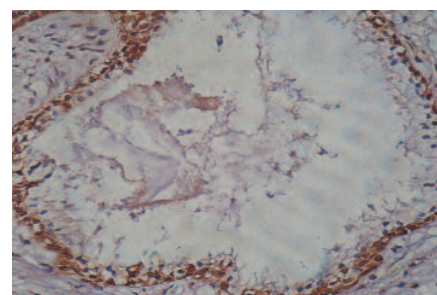


Рис.4. Выраженная экспрессия Bcl2 в резервном эпителии ПЖ в группе пациентов с последующим рецидивом. Окраска: иммуногистохимия с антителом Bcl2. Ув.400

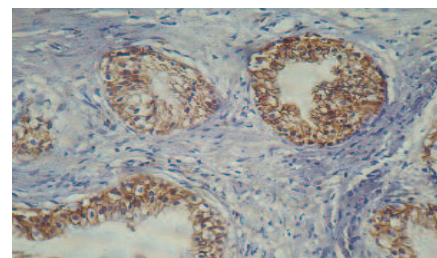


Рис.5. Умеренно выраженная экспрессия E кадгерина в эпителии ПЖ(мембранная) в группе пациентов без рецидива. Окраска: иммуногистохимия с антителом E кадгерина. Ув.400

лах эндотелия лимфатических и/или кровеносных сосудов ПЖ. Именно наличие инвазированного эндотелия было необходимым условием для разграничения лимфоваскулярной инвазии от псевдоэмболов, когда опухолевые массы заполняют просвет ацинусов железы, которые не имеют эндотелия. Этот же критерий применялся и для того, чтобы отличить фокусы перинеуральной инвазии от лимфоваскулярной инвазии. В группе больных с отсутствием рецидива опухоли после оперативного лечения в подавляющем большинстве случаев (95%) отмечалось отсутствие лимфоваскулярной инвазии. В группе больных с рецидивом опухоли также у большей части было выявлено отсутствие лимфоваскулярной инвазии (58,4%). Однако, в группе больных, у которых выявлена лимфоваскулярная инвазия, случаи развития рецидива значительно преобладают над вариантом заболевания с отсутствием рецидива.

**6. Иммуногистохимические маркеры в оценке прогноза лечения локализованного рака предстательной железы методом HIFU абляции.** При сравнительном изучении экспрессии иммуногистохимических маркеров в группе с отсутствием рецидива экспрессия ядерного маркера пролиферации PCNA в среднем составляла  $Hs=97,2$  и была в пределах от  $Hs=70$  до  $Hs=160$ ; в группе с рецидивом в среднем  $Hs=147,8$ , минимальный показатель  $Hs=50$ , максимальный  $Hs=270$ .

Экспрессия онкомаркера AMACR отмечалась в виде зерен коричневого цвета в цитоплазме эпителия желез и диффузно в строме. В группе без рецидива экспрессия данного маркера чаще была слабая, в единичном случае экспрессия (4%) была умеренная, в 30% отсутствовала в цитоплазме эпителия желез (рис. 1). В группе с рецидивом в 38% случаев экспрессия была умеренной, в 4% — выраженной (рис. 2), 30,7% — слабой и в 26,7% — отсутствовала.

Экспрессия маркера супрессии апоптоза bcl2 в группе без рецидива во всех случаях была слабой и отмечалась в виде коричневой окраски цитоплазмы эпителия желез (рис. 3). Во второй группе экспрессия была в 18,7% выраженной, в 56,2% — умеренной, в 25% — слабой (рис. 4).

Мембранная и цитоплазматическая экспрессия маркера клеточной адгезии E-кадгерина в первой группе была выраженной во всех случаях (рис. 5), во второй группе в 40% случаев экспрессия была умеренной, в 60% — выраженной. ■

Экспрессия васкулоэндотелиального фактора была примерно одинакова в двух группах, она отмечалась в цитоплазме эпителия желез, стенке сосудов и диффузно в строме. В цитоплазме эпителия желез, и в сосудистой стенке экспрессия данного маркера была умеренной интенсивности примерно в 60-70% случаях в обеих группах, в 30-40% – слабой интенсивности. В строме предстательной железы пациентов обеих групп преобладала слабоинтенсивная реакция.

Экспрессия VAX в двух группах была практически одинакова (рис. 6). Ядерная экспрессия маркера регулятора клеточного цикла P53 отмечается в эпителии предстательных желез. В первой группе с благоприятным клиническим исходом гистосчет в среднем составляет 102,5 и колебался в пределах от 80 до 200. Во второй группе величина гистосчета составляла в среднем 65 и колебалась в пределах от 15 до 120. Экспрессия эстрогенов была положительна во всех случаях. В первой группе в 67% отмечалась выраженная цитоплазматическая экспрессия данного маркера, в 33% случаев экспрессия была умеренной (рис. 7). Во 2-й группе в 75% случаев экспрессия данного маркера была выраженной, в 25% случаев – умеренной (рис. 8).

Экспрессия андрогенов была примерно одинакова в двух группах (рис. 9). Средняя величина гистосчета в первой группе составила 129,5, во 2-й группе – 131.

## ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты проведенного исследования показали, что с увеличением уровня PSA повышается риск развития рецидива рака после HIFU абляции ПЖ. Рост числа случаев рецидива наблюдается также и при увеличении показателя плотности PSA [8]. О взаимосвязи показателя относительной доли позитивных биопсийных столбиков и частоты развития рецидива заболевания свидетельствуют полученные данные, из которых видно, что при показателе доли позитивных биопсийных столбиков  $< 0,2$  случаи рецидива достигали 17%, а при показателе  $> 0,5$  – 59%. Тенденция к явному росту числа рецидивов прослеживается при повышении суммы баллов по шкале Глисона [9, 10]. О влиянии перинеуральной инвазии на частоту возникновения рецидива указывает то, что в 40% случаев рецидива имеется этот признак

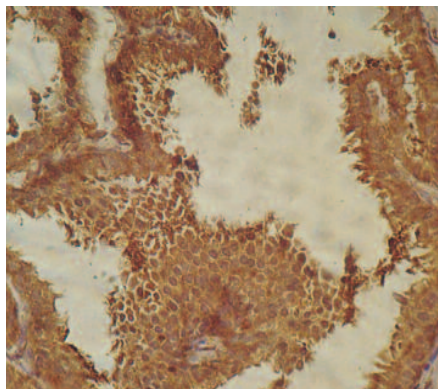


Рис. 6. Выраженная цитоплазматическая экспрессия VAX в эпителии ПЖ в группе пациентов без рецидива. Окраска: иммуногистохимия с антителом VAX. Ув.400

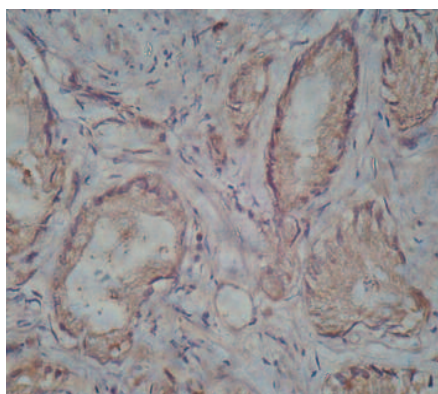


Рис. 7. Слабо выраженная цитоплазматическая экспрессия на рецепторы эстрогенов в эпителии ПЖ в группе пациентов без рецидива. Окраска: иммуногистохимия с антителом ER. Ув.400

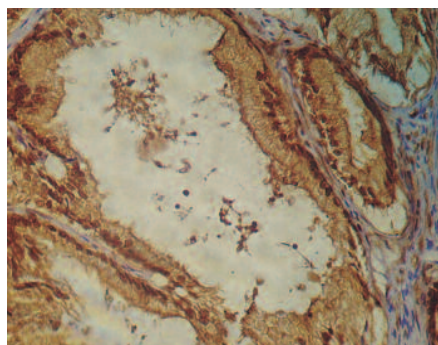


Рис. 8. Выраженная цитоплазматическая экспрессия на рецепторы эстрогенов в эпителии ПЖ в группе пациентов с последующим рецидивом. Окраска: иммуногистохимия с антителом ER. Ув.400

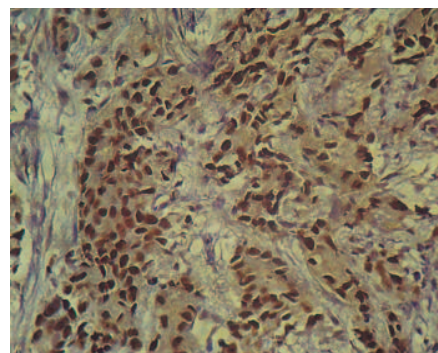


Рис. 9. Выраженная ядерная экспрессия рецепторов андрогенов в эпителии ПЖ в группе пациентов с рецидивом. Окраска: иммуногистохимия с антителом AR. Ув.400

против 15% – при отсутствии перинеуральной инвазии. Также значительно преобладают случаи рецидива у больных с наличием лимфоваскулярной инвазии над случаями рецидива у больных с отсутствием данного признака: 75% против 17% соответственно. Результаты расчетов коэффициентов корреляции показали, что между всеми независимыми признаками и зависимым параметром «рецидив» существует прямая статистически значимая ( $p < 0,05$ ) корреляционная связь. Наибольшую «по силе» корреляционную связь с рецидивом имеют следующие признаки: PSA, плотность PSA, сумма Глисона, лимфоваскулярная инвазия, выраженная экспрессия иммуногистохимических маркеров (PCNA, AMACR, bcl2), слабая экспрессия маркера регуляции клеточного цикла (P53). Между долей положительных биопсийных столбиков и рецидивом корреляционная связь слабая.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенное нами исследование свидетельствует о необходимости комплексной оценки факторов риска развития рецидива опухоли на дооперационном этапе. Используемая нами панель молекулярно-биологических маркеров позволяет выявлять пациентов с высоким риском рецидива заболевания после HIFU абляции ПЖ. Таким больным необходимо более тщательное наблюдение в послеоперационном периоде для осуществления адекватных лечебных мероприятий.

## ВЫВОДЫ

1. Наиболее высокой прогностической ценностью и информативностью в прогнозировании рецидива РПЖ после HIFU абляции ПЖ обладают следующие факторы: уровень сывороточного PSA и его плотность, сумма баллов по шкале Глисона, лимфоваскулярная и перинеуральная инвазии.

2. Для оценки дальнейшего прогноза после лечения целесообразно применение иммуногистохимических маркеров с использованием нескольких антител. Наиболее объективными маркерами благоприятного прогноза является: экспрессия PCNA до Hs=160, слабая или отрицательная экспрессия AMACR, слабая цитоплазматическая экспрессия bcl2, ядерная экспрессия P53 более 120.

3. Пациенты с выраженной экспрессией иммуногистохимических маркеров (PCNA, AMACR, bcl2), слабой экспрессией маркера регуляции клеточного цикла (P53), сниженной экспрессией E-кадгерина, несмотря на положительную динамику клинико – лабораторных, инструментальных и объективных данных, могут рассматриваться как

группа риска продолженного злокачественного роста либо развития рецидива РПЖ, что предполагает назначение им в послеоперационном периоде дополнительных методов лечения.

4. Показатели пролиферативной активности, блокаторов апоптоза и клеточной адгезии не зависят от срока после проведенного лечения методом HIFU

аблации, что позволяет при необходимости делать контрольную биопсию до появления у больного клинических признаков рецидива заболевания.

5. При планировании лечения пациентов до и после HIFU аблации предстательной железы необходима комплексная оценка факторов риска рецидива новообразования. ■

## Резюме:

*Цель исследования:* изучить роль прогностических факторов в оценке эффективности лечения рака предстательной железы (РПЖ) высокоинтенсивным сфокусированным ультразвуком.

*Объекты и методы исследования.* Исследованы больные с морфологически доказанным при биопсии локализованным РПЖ, которым проведено лечение РПЖ методом HIFU аблации. Общая группа больных была подразделена на две выборки: группа больных с отсутствием рецидива опухоли и группа больных с доказанным при морфологическом исследовании рецидивом опухоли после HIFU аблации.

*Результаты.* Наиболее высокой прогностической ценностью и информативностью в прогнозировании рецидива РПЖ после HIFU аблации обладают следующие факторы: уровень сывороточного PSA и его плотность, сумма баллов по шкале Глисона, лимфоваскулярная и перинеуральная инвазии. Для оценки дальнейшего прогноза после лечения целесообразно применение иммуногистохимических маркеров с использованием нескольких антител. Наиболее объективными маркерами благоприятного прогноза является: экспрессия PCNA до Hs=160, слабая или отрицательная экспрессия AMACR, слабая цитоплазматическая экспрессия bcl2, ядерная экспрессия P53 более 120. Пациенты с выраженной экспрессией иммуногистохимических маркеров (PCNA, AMACR, bcl2), слабой экспрессией маркера регуляции клеточного цикла (P53), сниженной экспрессией E-кадгерина, несмотря на положительную динамику, могут рассматриваться как группа риска продолженного злокачественного роста либо развития рецидива РПЖ, что предполагает назначение им в послеоперационном периоде дополнительных методов лечения.

**Ключевые слова:** высокоинтенсивный сфокусированный ультразвук, рак предстательной железы, ультразвуковая хирургия, простатоспецифический антиген, молекулярно-биологические маркеры, сумма баллов по шкале Глисона, лимфоваскулярная инвазия, перинеуральная инвазия.

**Key words:** high-intensity focused ultrasound, prostate cancer, ultrasound surgery, prostate-specific antigen, biomolecular markers, Gleason score, lymphovascular invasion, perineural invasion.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Русаков И.Г. Тезис к программе Президента РФ по снижению смертности от онкологических заболеваний к 2018 г. // Онкология сегодня. 2013. №2. С. 10-11.
2. Чиссов В.И. Злокачественные новообразования в России в 2011 году. [Под ред. Чиссова В.И., Старинского В.В., Петровой Г.В.] – М.: ФГБУ «МНИОИ им. П.А. Герцена» Минздрава России. 2013. 289 с.
3. Максимова Т.М. Белов В.Б. Заболеваемость злокачественными новообразованиями и смертность от них в России и некоторых зарубежных странах. // Проблемы социальной гигиены, здравоохранения и истории медицины. 2012. №1. С. 9-12.
4. Аполихин О.И., Сивков А.В., Шадркин И.А. HIFU-терапия рака предстательной железы. // Экспериментальная и клиническая урология. 2011. №2 – 3. С.48-53.
5. Шосси К. Мировой опыт HIFU-терапии РПЖ. // Экспериментальная и клиническая урология. 2011. № 2 – 3. С.44-47.
6. Blana A, Walter B, Rogenhofer S, Rogenhofer S, Wieland WF. High-intensity focused ultrasound for the treatment of localized prostate cancer: 5-year experience. // Urol. 2004. Vol. 63, № 2. P. 297–300.
7. Chaussy C, Thuroff S. The status of high-intensity focused ultrasound in the treatment of localized prostate cancer and the impact of a combined resection. // Curr Urol Rep. 2003. Vol. 4, № 3. P. 248–252.
8. Попков В.М., Фомкин Р.Н., Блюмберг Б.И. Прогностические факторы в оценке эффективности результатов лечения больных локализованным раком простаты с помощью HIFU аблации. // Саратовский научно – медицинский журнал. 2013. Т. 9, № 1. С.116-121.
9. Попков В.М., Фомкин Р.Н., Блюмберг Б.И. Возможности прогнозирования рецидива рака простаты после HIFU-аблации с помощью математического моделирования. // Саратовский научно-медицинский журнал. 2013. Т. 9, № 2. С. 314–320.
10. Фомкин Р.Н., Воронина Е.С., Попков, В.М., Маслякова Г.Н., Блюмберг Б.И. Патоморфоз рака простаты при лечении высокоинтенсивным сфокусированным ультразвуком (HIFU). // Онкоурология. 2013. № 1. С. 55-62.

# Возможности кросс-поляризационной оптической когерентной томографии в визуализации и дифференцировке элементов сосудисто-нервного пучка предстательной железы

**Capabilities of the cross-polarization optical coherent tomography in the visualization and differentiation of the prostatic neurovascular bundle elements**

*D.S. Ledyayev, E.V. Zagainova,  
L.V. Shkalova, V.A. Atduev*

Currently radical prostatectomy and radical cystectomy are considered optimal methods of treatment in patients with localized prostate cancer and invasive bladder cancer. Preservation of the neurovascular bundles during these operations tends to reduce the complication rate in regard to the erectile dysfunction and urinary incontinence after the operation. We have proposed a method of cross-polarization optical coherent microscopy (CP-OCT) to be used for the visualization and differentiation of the structures and tissues in neurovascular bundles (NVB) in the area of the prostate. Investigational scanning of different tissues forming the NVB was done during the operation and *ex vivo*. Data derived from the scanning made possible to differentiate the optical properties of different tissues, which enables the intra-operative differentiation of the structures. The information obtained from the CP-OCT was compared to the results of the histological investigation of the correspondent tissue samples, which made possible to assess the sensitivity, specificity and diagnostic value of the method. The advantages of this visualization modality are the ability to receive the real time images of the NVB elements *in vivo* without additional trauma, to differentiate the related structures, and its applicability during both open and laparoscopic surgical operations.

*Д.С. Ледяев<sup>1,2</sup>, Е.В. Загайнова<sup>2</sup>, Л.В. Шкалова<sup>1</sup>, В.А. Аtdueв<sup>1,2</sup>*

<sup>1</sup>Нижегородская государственная медицинская академия

<sup>2</sup>Приволжский окружной медицинский центр ФМБА России,  
Нижний Новгород

**В** настоящее время радикальная простатэктомия и радикальная цистэктомия являются наиболее оптимальными методами лечения локализованных форм рака предстательной железы (РПЖ) и инвазивных форм рака мочевого пузыря. По данным литературы эректильная дисфункция после радикальной простатэктомии развивается в 25-75 % случаев [1], а частота развития недержания мочи колеблется от 2 до 49 % [2, 3]. Недержание мочи различной тяжести после радикальной цистэктомии может достигать 53% [4], а частота эректильной дисфункции – 81% независимо от метода формирования мочевого резервуара [5]. Выполнение нервосберегающих модификаций этих операций позволяет уменьшить частоту развития осложнений в послеоперационном периоде.

Строение сосудисто-нервных пучков (СНП) весьма вариабельно. Часто нервные волокна, составляющие СНП, имеют рассыпной тип строения и микроскопический размер, и не могут быть адекватно визуализированы во время операции [6]. В зависимости от распространенности опухолевого процесса, которая окончательно оценивается только во время операции, возможно выполнение интрафасциальной, интерфасциальной и экстрафасциальной диссекции предстательной железы (ПЖ) [6, 7]. Интрафасциальная техника мобилизации ПЖ гарантирует сохранение элементов СНП и восстановление потен-

ции с большей вероятностью, чем интерфасциальная (90,9% и 66,7% соответственно через 9 месяцев после операции). В то же время при применении этого вида диссекции возрастает риск получения положительного края, достигая по данным литературы 7,55% при стадии заболевания Т2 [8].

Хорошая визуализация тканей, составляющих СНП, необходима и при выполнении реконструктивных методик, разрабатываемых в настоящее время в случае необходимости полного иссечения СНП. Авторами реконструктивных методик с использованием генитофеморального или икроножного нерва показаны хорошие предварительные результаты [9-11]. Однако при использовании техники трансплантации нервных стволов также необходима хорошая визуализация последнего, что может затруднительным [12]. Учитывая эти данные, представляется актуальным разработка новых методик, направленных на повышение степени прецизионности выполнения нервосберегающих операций.

Для решения этой клинической задачи предложены различные методы интраоперационной идентификации СНП предстательной железы. Из внедренных в клиническую практику методик можно отметить интраоперационную стимуляцию кавернозного нерва с последующим мониторингом тумесценции. Методика предполагает использование оборудования CaverMap. Производится электрическая (ток 8-20 мА,

длительность до 80 с) стимуляция тканей предположительно содержащих нервные волокна, затем измеряется степень изменения тумесценции [13-15].

Существуют методики интраоперационной лазерной стимуляции СНП с одномоментной оценкой степени тумесценции путем динамического измерения интракавернозного давления [16, 17].

При выполнении электрической и лазерной стимуляции СНП в массиве тканей без непосредственной визуализации кавернозных нервов необходимо одномоментное выполнение и оценка изменения внутрикавернозного давления. Недостатком электрической стимуляции является контактирование электрода с нервной тканью и возможность ее повреждения. Кроме того, исследование может быть лимитировано размером электрода и артефактами, возникающими при электрической стимуляции [18, 19].

Также используется непосредственная интраоперационная визуализация нервно-сосудистых пучков с применением увеличительной оптики, доплеровского УЗИ-наведения, окрашивания флуоресцентными маркерами, оптической когерентной томографии (ОКТ).

При интраоперационном УЗИ-наведении используется доплеровское картирование ткани СНП, при этом артерии и вены, входящие в состав СНП, являются макроскопическими ориентирами расположения кавернозных нервов [19, 20]. УЗ-доплеровское картирование позволяет лишь предположить расположение нервных волокон, основываясь на визуализации сопровождающих нервную ткань артерий и вен. При этом непосредственную визуализацию нервного волокна даже с учетом 3D реконструкции провести не представляется возможным. Кроме того, высокая анатомическая вариабельность сосудов, а также возможные возрастные изменения последних, связанные с сопутствующими соматическими заболеваниями, приводят к недостаточной диагностической ценности метода.

Методики с использованием флуоресцентных маркеров применяются пока только в экспериментах на живот-

ных. В частности используются интракавернозные инъекции различных маркеров, после чего изучается отсроченное (в среднем от 9 до 14 дней после введения) накопление флуоресцентного маркера в аксонах кавернозных нервов [21].

К визуализирующим технологиям также относится способ визуализации элементов нервно-сосудистого пучка с помощью традиционной ОКТ [17, 22]. Работ по изучению поляризующих свойств нервной ткани и практическому применению кросс-поляризационной ОКТ (КП ОКТ) для визуализации нервной ткани нет.

Целью нашего исследования являлась интраоперационная визуализация и дифференцировка элементов СНП предстательной железы методом КП ОКТ.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Нами был использован оптоволоконный оптический когерентный томограф «ОКТ1300-У», разработанный в ИПФ РАН (г. Нижний Новгород) и оснащенный торцевым эндоскопическим зондом, наружный диаметр которого составляет 2,7 мм [23]. В «ОКТ1300-У» используется зондирующее излучение с длиной волны 1300 нм и мощностью 3 мВт. Каждое ОКТ изображение имеет следующие характеристики: 200x200 пикселей, размер 2x2 мм, разрешение по глубине 15 мкм в свободном пространстве, продольное разрешение 25 мкм. Изображение регистрируется в течение 2 секунд. Прибор имеет два канала и одновременно демонстрирует два сопряженных изображения: в прямой поляризации (нижнее из двух изображений) и в ортогональной поляризации (верхнее изображение) со строгим взаимным соответствием пространственного расположения элементов изображений. ОКТ-устройство оснащено торцевым многофункциональным эндоскопическим зондом диаметром 2,7 мм [24, 25].

Проведены предварительные исследования для определения возможности визуализации нервных структур с помощью КП ОКТ. С целью подтверждения существования поляризующих свойств у нервного волокна было

выполнено интраоперационное сканирование соматических нервных стволов.

Основное КП ОКТ-исследование нервно-сосудистых элементов пучка выполнено у 30 пациентов: 6 пациентам была выполнена радикальная цистэктомия и 24 пациентам – радикальная простатэктомия. Целью КП ОКТ-исследования являлась визуализация и дифференцировка элементов СНП с определением нервных стволов.

Интраоперационно всем пациентам выполнялось КП ОКТ-исследование тканей в проекции СНП до и после удаления комплекса ПЖ+семенные пузырьки. После операции во всех случаях выполнялось гистологическое исследование препаратов, полученных путем вырезки материала из комплекса ПЖ+семенные пузырьки из точек сканирования *ex vivo* и окраски их гематоксилин-эозином.

Техника радикальных простатэктомии и цистэктомии была классической. После рассечения латеральной фасции таза, выполнялось КП ОКТ-сканирование тканей в проекции СНП до получения четкого поперечного изображения кавернозных нервов. Далее производилось КП ОКТ-сканирование нескольких точек вдоль нерва. В зависимости от стадии процесса (клиническая патологическая стадия Т, начальный уровень ПСА, степень дифференцировки биопсийного материала, количество «положительных» биопсийных столбиков у больных РПЖ) и интраоперационного состояния перипростатических тканей (наличия или отсутствия инфильтрации), нервные пучки сохраняли или удаляли.

С целью верификации интраоперационных данных во всех случаях выполнялось КП ОКТ-сканирование на препарате предстательной железы в проекции прохождения СНП (по задне-боковой поверхности ПЖ). Из точек сканирования выполнялся забор материала для гистологического исследования. Гистологически контролировалось наличие или отсутствие нервного волокна в точке сканирования. Далее выполнялось сравнение гистологических данных и данных, полученных при КП ОКТ-сканировании *in vivo* и *ex vivo*. ■

Чувствительность, специфичность, диагностическая ценность метода, прогностическая ценность положительного и отрицательного результата были рассчитаны стандартными статистическими методами с определением 95% доверительного интервала (ДИ) для доли по методу Вильсона. Материал обработан в программе Excel.

## РЕЗУЛЬТАТЫ

При выполнении исследования было получено 582 ОКТ-изображения, в том числе интраоперационно – 225 изображений, на препаратах *ex vivo* – 357. У ряда пациентов СНП, с учетом полученных при сканировании данных, сохранялся, для чего выполнялось смещение тканей, содержащих кавернозный нерв латерально и кзади. При интраоперационном выявлении инфильтративного процесса с одной или обеих сторон, главной задачей оставалась радикальность проведения операции, измененные ткани широко иссекались с СНП.

При выполнении сканирования соматического нерва (бедренно-генитальный нерв) были получены КП-ОКТ изображения округлых однородных гиперинтенсивных структур, расположенных в верхних слоях тканей и дающих сильный сигнал как в прямой, так и ортогональной поляризациях, что подтвердило наличие у нервного волокна поляризующих свойств (рис. 1, 2).

Было произведено КП ОКТ-сканирование различных типов тканей, составляющих СНП: нервной, жировой, сосудов артериального и венозного типов. Структурные элементы сосудисто-нервного пучка обладали различными КП ОКТ-характеристиками. **Сосудам** (артерии и вене) на ОКТ изображениях соответствовали крупные округлые включения, видимые в обеих поляризациях с четкими стенками с гиперинтенсивным сигналом и гипоинтенсивной зоной в центре (просвет), интима и адвентиция сосудов давали сильный сигнал в прямой и ортогональной проекциях (рис 3, 4). У сосудов артериального типа в обеих поляризациях определялась толстая мышечная стенка (слой с гипоинтенсивным сигналом).

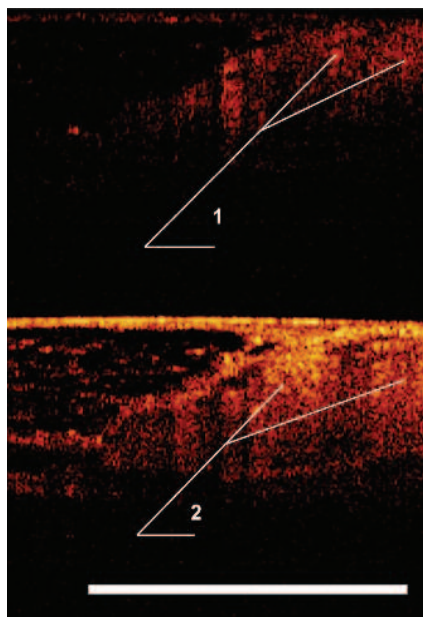


Рис. 1. КП ОКТ-изображение соматического нервного ствола в кроссполяризации (1) и при стандартной ОКТ (2). Бар 1 мм



Рис. 2. Интраоперационная область КП ОКТ-сканирования: соматический (бедренно-генитальный) нерв (3).

Венозный сосуд выраженной мышечной стенки не имел. Было отмечено, что сосуды артериального типа подвергались компрессии датчиком в значительно меньшей степени, чем сосуды венозного типа.

**Нервное волокно.** При проведении КП ОКТ-сканирования нервное волокно могло располагаться относительно хода сканирующего луча либо вдоль, либо поперек. Поперечным срезам нервного ствола на КП ОКТ – изображениях соответствовали однородные гиперинтенсивные включения округлой формы, расположенные в верхних слоях изображений. Основными признаками нервного ствола считали расположение образования в верхних слоях сканируемых тканей, однородное гиперинтенсивное включение на изображении в стандартной поляризации,

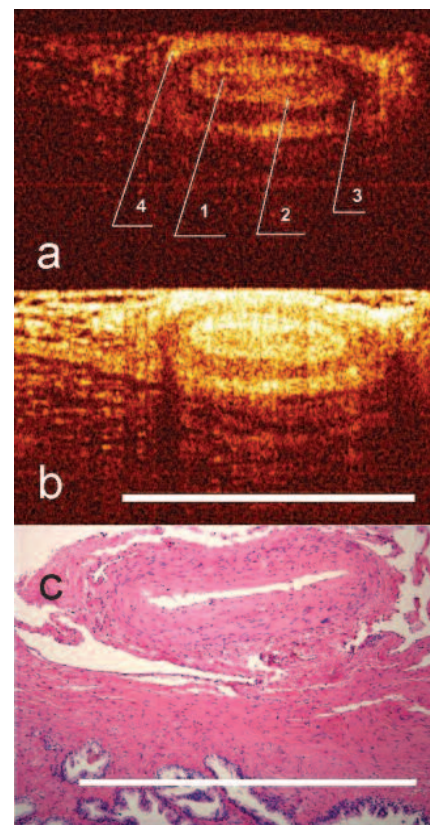


Рис. 3. Изображение сосуда артериального типа. КП ОКТ в кроссполяризации (а) и при стандартной ОКТ (b): 1) просвет сосуда 2) интима, 3) мышечный слой, 4) адвентиция. c) гистологический препарат x100 (кадр 1,25\*0,94 мм) Окраска - гематоксилин-эозин. Бары 1 мм

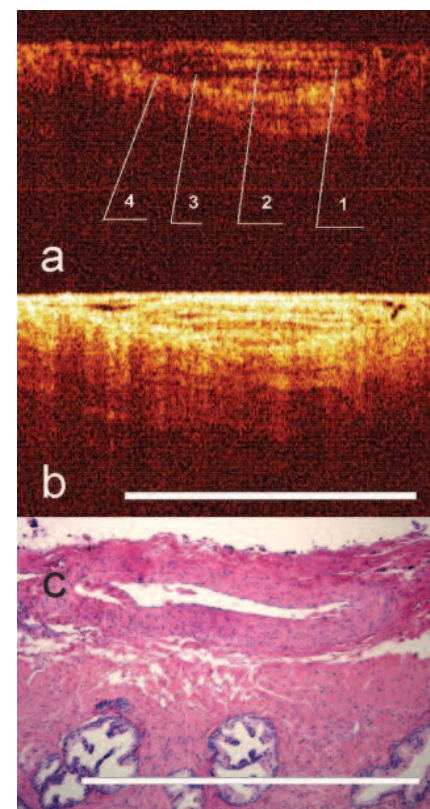


Рис. 4. Изображение сосуда венозного типа. а) КП ОКТ в кроссполяризации (а) и при стандартной ОКТ (b). 1) просвет сосуда 2) интима, 3) мышечный слой, 4) адвентиция. c) гистологический препарат x100 (кадр 1,25\*0,94 мм) Окраска - гематоксилин-эозин. Бары 1 мм.

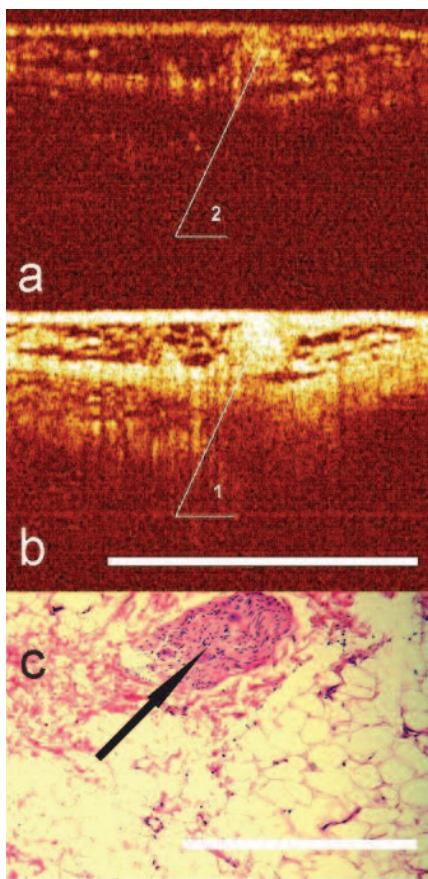


Рис. 5. Изображение кавернозного нерва (1,2) в поперечном сечении при КП ОКТ в кроссполяризации (а) и при стандартной ОКТ (б). Бар 1 мм

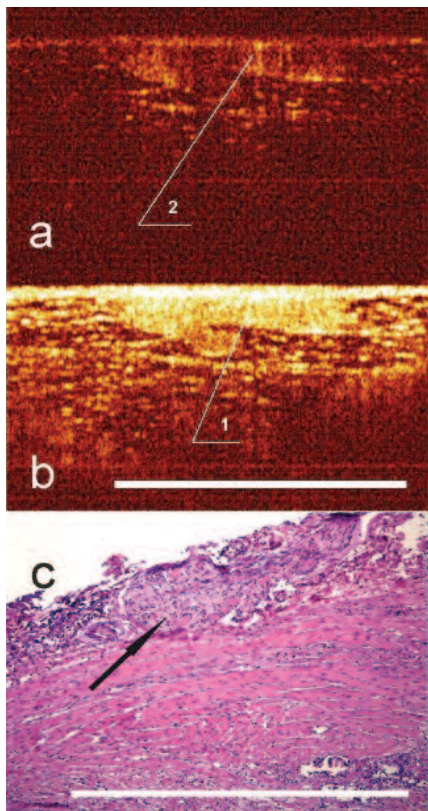


Рис. 6. Изображение кавернозного нерва (1,2) в косопоперечном сечении при КП ОКТ в кроссполяризации (а) и при стандартной ОКТ (б). Бар 1 мм. с) гистологический препарат (нерв указан стрелкой) x100 (кадр 1,25\*0,94 мм) Окраска - гематоксилин-эозин. Бар 1 мм

наличие сильного сигнала в ортогональной поляризации за счет деполаризующих свойств нервного волокна. Причем, при повороте датчика на 90° и, соответственно, изменении угла сканирования, нервные стволы визуализировались, как однородные гиперинтенсивные, продольно расположенные волокна (рис 5, б).

**Жировая ткань** в обеих поляризациях на КП ОКТ-изображениях была представлена характерной ячеистой структурой (рис. 7).

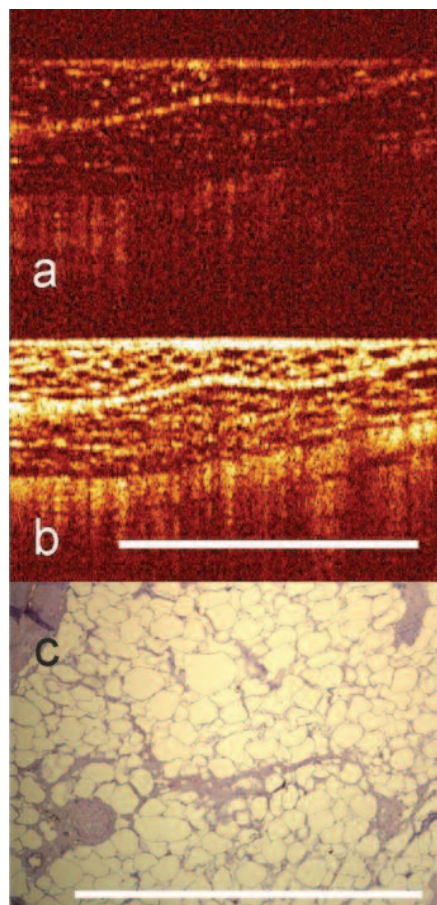


Рис. 7. Изображение жировой ткани при КП ОКТ в кроссполяризации (а) и при стандартной ОКТ (б). Бар 1 мм. с) гистологический препарат x100 (кадр 1,25\*0,94 мм) Окраска - гематоксилин-эозин. Бар 1 мм.

В наших исследованиях мы неоднократно получали КП ОКТ-изображения гиперинтенсивных, в том числе и округлых структур. Однако при отсутствии интенсивного сигнала в ортогональной поляризации округлое включение или продольное волокно, видимое на стандартном ОКТ – изображении, нервным стволом не являлось, что впоследствии подтверждалось данными гистологического исследования биоптата, взятого из места сканирования (рис. 8).

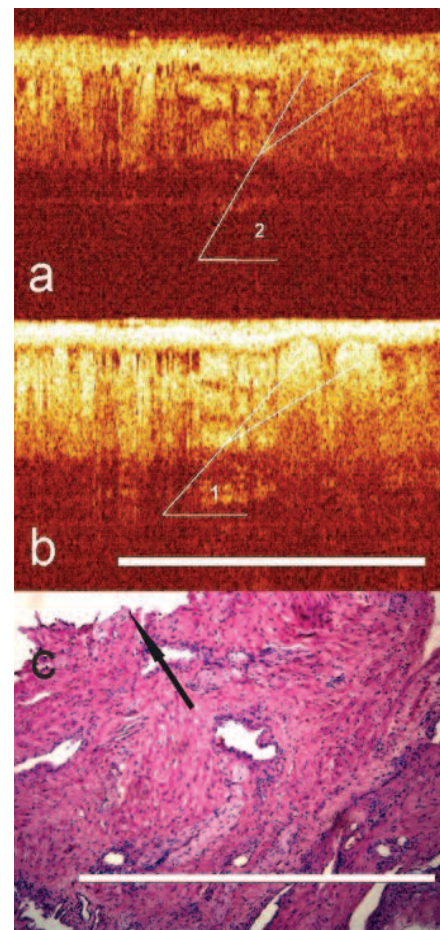


Рис. 8. Пример дифференциальной диагностики при КП ОКТ в кроссполяризации (а) и при стандартной ОКТ (б). 1) гиперэхогенное образование в ОКТ, напоминающее нервный стол, 2) отсутствие свечения в кроссполяризации. Бар 1 мм. с) гистологический препарат x100. Капсула предстательной железы (стрелка) с тканью ПЖ, отсутствие нервных волокон в точке сканирования (кадр 1,25\*0,94 мм) Окраска - гематоксилин-эозин. Бар 1 мм

Таким образом, КП ОКТ позволяет проводить дифференциальную диагностику элементов СНП с другими соединительно-тканевыми структурами.

Нами были изучены чувствительность и специфичность ОКТ-визуализации нервных стволов на основе сравнения данных, полученных при ОКТ-сканировании тканей, содержащих СНП, с данными гистологического исследования препаратов, полученных из аналогичных точек. При расчете этих показателей за истинно-положительный результат мы принимали наличие нервного ствола как на КП ОКТ скане *ex vivo*, так и в гистологическом препарате, за истинно-отрицательный результат – отсутствие нервного ствола как на КП ОКТ-скане *ex vivo*, так и в гистологическом препарате. Ложно-отрицательным результатом мы считали

**Таблица 1. Расчетные статистические показатели возможностей кросс-поляризационной оптической когерентной томографии**

Статистические параметры	КП ОКТ ex vivo	95% ДИ
Чувствительность	0,941	0.809- 0.984
Специфичность	0,885	0.750- 0.977
Диагностическая ценность	0,917	0.819- 0.964
Прогностическая ценность положительного результата	0,914	0.776- 0.970
Прогностическая ценность отрицательного результата	0,92	0.750- 0.978

отсутствии нервного ствола на КП ОКТ скане ex vivo при наличии нервного ствола в гистологическом препарате, ложно-положительным результатом – наличие нервного ствола на КП ОКТ скане ex vivo, отсутствие нервного ствола в гистологическом препарате. Полученные результаты представлены в табл. 1.

Таким образом по результатам нашего исследования диагностическая ценность КП ОКТ составила 91,7%. Метод обладает высокой чувствительностью (94,1%) и специфичностью (88,5%), что позволяет использовать его в клинической практике.

## ОБСУЖДЕНИЕ

Впервые метод стандартной ОКТ-визуализации апробирован в эксперименте на крысах группой Fried MN. et al. [17] и во время лапароскопической простатэктомии Aron M. et al. [22]. Во время оперативных вмешательств выполнялось ОКТ-сканирование тканей на оптическом когерентном томографе – «Niris» (производства компании «Imalux») в проекции нервно-сосудистого пучка с получением ОКТ-изображений в одной (прямой) поляризации. Однако отсутствие четких ОКТ критериев элементов, составляющих нервно-сосудистый пучок, затрудняло их визуализацию и дифференцировку. Недостатком стандартной ОКТ – визуализации, выполненной как моноисследование, является ее относительно низкая чувствительность для тканей, не имеющих послойного строения. Стандартные ОКТ-изображения могут выявлять структуры, которые лишь напоминают нервный ствол и не имеют

при этом гиперинтенсивного сигнала в кросс-поляризации. При этом они могут выглядеть также как соединительно-тканная капсула, элементы фасции и жировая ткань [26].

КП ОКТ является одним из вариантов развития ОКТ, однако дополнительно использует поляризационные характеристики рассеянного света. КП ОКТ помимо информации об обратном рассеянии тканью зондирующего излучения (изображение в основной поляризации) также демонстрирует его деполяризацию при рассеянии на локальных анизотропных микро неоднородностях в целом изотропной среды (которой является нервно-сосудистый пучок). Такое рассеяние приводит к появлению изображений в ортогональной поляризации. Получение и сравнение изображений рассеяния в исходной и ортогональной поляризациях являются основой КП ОКТ, которая позволяет получать детальную информацию о микроструктурных и биохимических изменениях деполяризующих компонентов ткани. Ранее применение КП ОКТ было описано для коллагена [27-29]. КП ОКТ является высокочувствительным (чувствительность 93,7%, специфичность 84%) методом ранней диагностики опухолевых и неспецифических воспалительных изменений уротелия при заболеваниях мочевого пузыря [30]. Одним из возможных применений кросс-поляризационной ОКТ является обнаружение и дифференциация продольно-организованных анатомических структур в массиве тканей, что не всегда возможно выполнить визуально, в частности, не инвазивное обнаружение нервных стволов в массиве соедини-

тельной и жировой ткани и дифференциация их от сосудов, фасций и других структур in vivo на основе поляризационных свойств. Кроме того, методика КП ОКТ-сканирования, являясь контактным методом обследования, абсолютно безопасна для интраоперационного применения и исключает ятрогенное повреждение нервной ткани.

Данные об анатомических особенностях строения сосудисто-нервного пучка, полученные современными исследователями [31,32], говорят о большой варибельности строения нервных сплетений. Многие нервные волокна в силу своих малых размеров не могут быть идентифицированы визуально, в том числе и с применением оптического увеличения. Полученные при КП ОКТ данные позволяют судить об оптических свойствах структур, составляющих СНП. Особые поляризационные свойства нервных волокон, которые являются упорядоченными продольными структурами и дают характерное изображение в ортогональной поляризации, позволяют с высокой долей вероятности дифференцировать их от других структур СНП, визуально схожих с нервными волокнами.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Согласно результатам проведенного исследования нами были изучены оптические свойства элементов СНП, оценена способность тканей, составляющих СНП, к поляризации светового пучка, что дало возможность визуализировать и дифференцировать их в массиве перипростатических тканей с высокой чувствительностью (94,1%) и специфичностью (88,5%). Преимуществами предложенного способа мы считаем возможность атравматичного получения изображения элементов СНП в реальном времени in vivo, дифференцировка их, возможность применения методики как во время открытых, так и лапароскопических операций, что, возможно, позволит улучшить отдаленные функциональные результаты хирургического лечения больных раком предстательной железы и инвазивными формами рака мочевого пузыря. ■



**Резюме:**

В настоящее время радикальная простатэктомия и радикальная цистэктомия являются соответственно оптимальными методами лечения локализованных форм рака предстательной железы и инвазивных форм рака мочевого пузыря. Выполнение нервосберегающих модификаций этих операций позволяет уменьшить частоту развития в отдаленном послеоперационном периоде таких осложнений, как эректильная дисфункция и недержание мочи. Нами был предложен метод использования кросс-поляризационной оптической когерентной томографии (КП ОКТ) для визуализации и дифференциальной диагностики структур и тканей, составляющих сосудисто-нервный пучок (СНП) предстательной железы. Произведено интраоперационное и *ex vivo* сканирование различных тканей, составляющих СНП. Полученные при КП ОКТ данные позволяют судить об оптических свойствах различных типов тканей, что дает возможность проводить их интраоперационную дифференцировку. Полученные данные ОКТ сопоставлены с результатами гистологического исследования сканированных тканей, составляющих СНП, что позволило определить чувствительность, специфичность и диагностическую ценность метода. Преимуществами данного способа визуализации являются возможность атравматичного получения изображения элементов СНП пучка в реальном времени *in vivo*, дифференцировка их, возможность применения методики как во время открытых, так и при лапароскопических операциях.

**Ключевые слова:** *нервосберегающая радикальная простатэктомия, сосудисто-нервный пучок, кросс-поляризационная оптическая когерентная томография.*

**Key words:** *nerve-sparing radical prostatectomy, neurovascular bundle, cross-polarization optical coherence microscopy.*

**ЛИТЕРАТУРА**

1. EAU Guidelines 2013 edition. Guidelines on male sexual dysfunction: Erectile Dysfunction and Premature Ejaculation. p.6.
2. Walsh PC, Marschke P, Ricker B, Burnett AL. Patient – reported urinary continence and sexual function after anatomical radical prostatectomy. // *Urology*. 2000. Vol.55. P. 58-61.
3. Lepor H, Kaci L. The impact of open radical prostatectomy on continence and lower urinary tract symptoms: a prospective assessment using validated self-administered outcome instruments. // *J Urol*. 2004. Vol.171. P.1216-1219.
4. Ahmadi H, Skinner EC, Simma-Chiang V, Miranda G, Cai J, Penson DF, Daneshmand S. Urinary functional outcome following radical cystoprostatectomy and ileal neobladder reconstruction in male patients. // *J Urol*. 2013. Vol.189 №5. P.1782-1788.
5. Frich PS, Kvestad CA, Angelsen A. Outcome and quality of life in patients operated on with radical cystectomy and three different urinary diversion techniques. // *Scand J Urol Nephrol*. 2009. Vol.43 № 1. P. 37-41.
6. Walz J, Burnett AL, Costello AJ, Eastham JA, Graefen M, Guillonneau B, Menon M, Montorsi F, Myers RP, Rocco B, Villers A. A critical Analysis of the current knowledge of surgical anatomy related to optimization of cancer control and preservation of continence and erection in candidates for radical prostatectomy. // *EuroUrology* 2010. Vol. 57, № 2. P.179-192.
7. Yossepowitch O, Bjartell A, Eastham JA, Graefen M, Guillonneau BD, Karakiewicz PI, Montironi R, Montorsi F. Positive Surgical Margins in Radical Prostatectomy: Outlining the Problem and Its Long-Term Consequences. // *EuroUrology* 2009. Vol. 55. P.87-99.
8. Potdevin L, Ercolani M, Jeong J, Kim IYJ. Functional and oncologic outcomes comparing interfacial and intrafascial nerve sparing in robot-assisted laparoscopic prostatectomies. // *Endourol*. 2009. Vol. 23, № 9. P.1479-1484.
9. Fujioka M, Tasaki I, Kitamura R, Yakabe A, Hayashi M, Matsuya F, Miyaguchi T, Tsuruta J. Cavernous nerve graft reconstruction using an autologous nerve guide to restore potency// *BJU Intern*. 2007. Vol.100. P.1107-1109.
10. Kim ED, Scardino PT, Hampel O, Mills NL, Wheeler TM, Nath RK. Interposition of sural nerve restores function of cavernous nerves resected during radical prostatectomy. // *J Urol*. 1999. Vol. 161, № 1. P. 188-192.
11. Sugimoto M, Tsunemori H, Kakehi Y. Health-related Quality of Life Evaluation in Patients Undergoing Cavernous Nerve Reconstruction During Radical Prostatectomy. // *J J Clin Oncol* 2009. Vol. 39 № 10. P. 671-676.
12. Turkof E, Wulkersdorfer B, Bukaty A. Reconstruction of cavernous nerves by nerve grafts to restore potency: contemporary review of technical principles and basic anatomy. // *Current Opinion in Urology*. 2006. Vol. 16 № 6. P. 401-406.
13. Klotz L. Intraoperative cavernous nerve stimulation during nerve sparing radical prostatectomy: how and when? // *Urology* 2000. Vol. 10, № 3. P. 239-243.
14. Klotz L, Heaton J, Jewett M. A randomized phase 3 study of intraoperative cavernous nerve stimulation with penile tumescence monitoring to improve nerve sparing during radical prostatectomy. // *J Urol*. 2000. Vol. 164, № 5. P. 1573-1578.
15. Gianduzzo TR, Colombo JR, El-Gabry E, Haber GP, Gill IS. Anatomical and electrophysiological assessment of the canine periprostatic neurovascular anatomy: perspectives as a nerve sparing radical prostatectomy model. // *J Urol*. 2008. Vol. 179 №5. P.2025-2029.
16. Fried NM, Lagoda GA, Scott NJ, Burnett AL. Laser stimulation of the cavernous nerves in the rat prostate, in vivo: Optimization of wavelength, pulse energy, and pulse repetition rate. // *Engineering in Medicine and Biology Society*, 2008. EMBS 2008. 30th Annual International Conference of the IEEE Aug. 2008 P. 2777 – 2780.
17. Fried NM, Rais-Bahrami S, Lagoda GA, Chuang Y, Burnett AL, Su LM. Identification and Imaging of the Nerves Responsible for Erectile Function in Rat Prostate, In Vivo, Using Optical Nerve Stimulation and Optical Coherence Tomography. // *Lasers Surg Med*. 2007. Vol.39, №1. P.36-41.
18. Walsh PC, Marschke P, Catalona WJ, Lepor H, Martin S, Myers RP, Steiner MS. Efficacy of first-generation Cavermap to verify location and function of cavernous nerves during radical prostatectomy: a multi-institutional evaluation by experienced surgeons.//*Urol*. 2001. Vol. 57, № 3. P. 491-494.
19. Han M. Ultrasound-Guided Navigation in Robot-Assisted Laparoscopic Radical Prostatectomy, Johns Hopkins University. Interventional Study. ClinicalTrials.gov identifier: NCT00956904 <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT00956904>.
20. Ukimura O, Gill IS, Desai MM, Steinberg AP, Kilciler M, Ng CS, Abreu SC, Spaliviero M, Ramani AP, Kaouk JH, Kawauchi A, Miki T. Real-time transrectal ultrasonography during laparoscopic radical prostatectomy. // *JUrol*. 2004. Vol. 172, №1. P. 112-118.
21. Davila HH, Mamcarz M, Nadelhaft I, Salup R, Lockhart J, Carrion RE. Visualization of the neurovascular bundles and major pelvic ganglion with fluorescent tracers after penile injection in the rat. // *BJU Intern* 2007. Vol. 101. № 8. P. 1048 – 1051.
22. Aron M, Kaouk JH, Hegarty NJ, Colombo JR Jr, Haber GP, Chung BI, Zhou M, Gill IS. Preliminary experience with the Niris™ optical coherence tomography system during laparoscopic and robotic prostatectomy. // *J Endourol*. 2007. Vol. 21 № 8. P. 114-118.
23. Gelikonov VM, Gelikonov GV. New approach to cross-polarized optical coherence tomography based on orthogonal arbitrarily polarized modes. // *Laser Physics Letters*. 2006. Vol.3, №9. P. 445-451.
24. Ладкова Н.Д., Шахова Н.М., Снопина Л.Б., Геликонов Г.В., Фельдштейн Ф.И. Оптический когерентный томограф. Процедура исследования. Идентификация ОКТ-изображений. // В кн. Руководство по оптической когерентной томографии. [Под ред. Н.Д.Ладковой, Н.М.Шаховой, А.М.Сергеева]. М.: ФИЗМАТЛИТ, 2007. С.25-58.
25. Ладкова Н.Д. Оптическая когерентная томография в ряду методов медицинской визуализации: Курс лекций. Н.Новгород: ИПФ РАН, 2005. 324 с.
26. Rais-Bahrami S, Levinson AW, Fried NM, Lagoda GA, Hristov A, Chuang Y, Burnett AL, Su LM. Optical coherence tomography of cavernous nerves: a step toward real-time intraoperative imaging during nerve-sparing radical prostatectomy. // *Urol*. 2008. Vol. 72, №1. P.198-204.
27. Schmitt JM, Xiang SH. Cross-polarized backscatter in optical coherence tomography of biological tissue. // *Optics Letters*. 1998. Vol.1, №23. P.1060-1062.
28. Kuranov RV, Sapozhnikova VV, Shakhova NM, Gelikonov VM, Zagainova EV, Petrova SA. Combined application of optical methods to increase the information content of optical coherent tomography in diagnostics of neoplastic processes. // *Quantum Electronics*. 2002. Vol.32, №11. P.993-998.
29. Kuranov R, Sapozhnikova V, Turchin I, Zagainova E, Gelikonov V, Kamensky V, Snopova L, Prodanetz N. Complementary use of cross-polarization and standard OCT for differential diagnosis of pathological tissues. // *Optics Express*. 2002. Vol.10, №1. P.707-713.
30. Gladkova N, Streltsova O, Zagaynova E, Kiseleva E, Gelikonov V, Gelikonov G, Karabut M, Yunusova K, Evdokimova O. Cross-polarization optical coherence tomography for early bladder-cancer detection: statistical study. // *J Biophotonics*. 2011. Vol.4, №7-8. P.519-52.
31. Walsh PC, Schlegel PN. Radical pelvic surgery with preservation of sexual function. // *Annals of Surgery*. 1988. Vol.208, № 4. P. 391-400.
32. Eichelberg C, Erbersdobler A, Michl U, Schlomm T, Salomon G, Graefen M, Huland H. Nerve Distribution along the Prostatic Capsule. // *Euro Urol*. 2007. Vol. 51, № 1. P. 105-110.

# Андрогены и симптомы нарушения функций нижних мочевых путей: исключительно мужская гендерность или нерешенная проблема обоих полов?

**Androgens and lower urinary tract symptoms: only male gender or unsolved problems of both sexes?**

*S.Y. Kalinchenko, I.A. Tyuzikov, E.A. Grekov, S.S. Apetov, L.O. Vorslov, Y.A. Tishova*

In a review on the basis of the modern literary data and results of own researches one of the aspects least studied in the domestic literature – pathophysiology of low urinary tract symptoms (LUTS), connected with a role of sexual hormones (androgens) in pathogenesis at men and women is considered. With the years the expressed growth of LUTS and nocturia frequency in population irrespective of a gender is marked, and one of key mechanisms is the age deficiency of sexual hormones, promoting development of bladder hypoxic ischemia.

Androgen deficiency role in males LUTS/nocturia is authentically proved now. Contrary to it, female age-associated LUTS/nocturia traditionally communicate with deficiency of an estrogen only, however, estrogen therapy is not capable to liquidate them as effectively, as androgen therapy at men. The author's concept confirmed with own clinical experience and while not numerous foreign researches, consists that androgen deficiency at women is the same age-associated endocrinological phenomenon, as similar deficiency at men which leads to formation hypoxic cystopathy and LUTS/nocturia. Effective pathogenetic therapy of LUTS/nocturia at both sex should be based on hormone replacement therapy, which should be appointed by results of hormonal research as soon as possible. Stabilisation and liquidation of Males LUTS occurs by androgen replacement therapy. At females LUTS necessary to consider possibility of presence both deficiency of an estrogens, and androgens (separately or in combination) and to spend correctional hormone replacement pharmacotherapy by corresponding drugs.

*С.Ю. Калининко<sup>1</sup>, И.А. Тюзиков<sup>2</sup>, Е.А. Греков<sup>3</sup>, Апетов С.С.<sup>1</sup>, Л.О. Ворслов<sup>1</sup>, Ю.А. Тишова<sup>1</sup>*

<sup>1</sup>Кафедра эндокринологии ФПКМР ГБОУ ВПО РУДН, Москва

<sup>2</sup>ООО «Медицинский Центр диагностики и профилактики-Плюс», Ярославль

<sup>3</sup>ФГБУ «НИИ урологии» Минздрава России

**Т**ермин «симптомы нижних мочевых путей» (СНМП) традиционно подразумевает многообразные клинические проявления нарушений мочеиспускания вследствие различных заболеваний мочевого пузыря и уретры, а у мужчин – еще и предстательной железы [1]. Долгое время проблема СНМП оставалась исключительно урологической, так как большинство СНМП у мужчин ассоциировалось, главным образом, с опухолевыми или воспалительными заболеваниями предстательной железы или уретры, а у женщин – практически всегда причинами СНМП считались воспаление мочевого пузыря (цистит) и симптомокомплекс, известный под названием гиперактивный мочевой пузырь (ГАМП), который еще недавно считался преимущественно женской прерогативой [1]. Однако сегодня уже ясно, что СНМП – это полиэтиологический и мультифакторный симптом, имеющий своими причинами не только локальные заболевания мочеполового тракта у обоих полов, но и целый ряд общих системных факторов, участвующих в регуляции всех функций нижних мочевых путей, независимо от гендерных особенностей [2]. Об этом же наглядно свидетельствуют и современные эпидемиологические данные. Так, ноктурия (ночное мочеиспускание) – один из наиболее тягостных и склонных к прогрессированию СНМП как у мужчин, так и женщин, может наблюдаться в любом возрасте независимо от пола [3]. Согласно большинству современных эпидемиологических исследований, с возрастом частота ноктурии статистически достоверно и линейно возрастает у представителей обоих полов: она наблюдается у 10-15% мужчин в возрасте 40-50 лет, а к 80 годам ее проявления беспокоят уже не менее 40-70% мужчин [4-6]. Ноктурия встречается у 10% пациентов обоего пола в возрасте до 40 лет и у более чем 80% пациентов старше 80

лет [7-9]. Ноктурия у людей пожилого и старческого возраста ассоциирована с другими тяжелыми последствиями для здоровья (инфекции мочевых путей, падения ночью, переломы), а также с выраженными нарушениями сна и депрессиями, что неблагоприятно сказывается на функционировании всех органов и систем [10, 11]. О высокой частоте ноктурии в изолированном виде и в рамках ГАМП свидетельствуют результаты исследования National Overactive Bladder Evaluation (NOBLE), проведенного в 2001 году в США и основанного на телефонном опросе 5204 респондентов старше 18 лет [12]. В ходе исследования симптомы ГАМП выявлены у 16,9% опрошенных женщин и 16,0% мужчин, причем, их распространенность возрастала с возрастом опрошенных [12]. Негативное влияние любых СНМП у обоих полов на качество жизни, по данным ряда исследований, существенно более выраженное, чем, например, влияние сахарного диабета 2 типа или артериальной гипертензии [12]. В США ГАМП является одним из самых распространенных хронических заболеваний, т.к. показатели его распространенности (16-17%) превосходят или равны аналогичные показатели для сахарного диабета (6%) и для депрессии (20%) [11, 13].

С учетом выше сказанного, СНМП должны рассматриваться не только как совокупность разнообразных клинических проявлений дисфункции мочевого пузыря, предстательной железы или уретры вследствие первичных патологических процессов в них, но и как результат вторичных нарушений иннервации, кровоснабжения и метаболизма пузырьно-простатически-уретрального комплекса системного характера. В этом предлагаемом нами определении понятия СНМП, отличающемся от его традиционных симптоматических трактовок, отражена современная сущность СНМП. Поэтому мы убеждены, что наше определение понятия

СНМП является патогенетическим по сути, и между различными механизмами развития СНМП существуют сложные патогенетические взаимоотношения, ключевыми из которых, по нашему мнению, являются гормонально-метаболические факторы, способные индуцировать и способствовать прогрессированию любых СНМП у обоих полов даже в отсутствие заболевания мочевого пузыря, предстательной железы или уретры. В современной популяции людей независимо от гендерных особенностей наблюдается неуклонный рост ожирения, сахарного диабета 2 типа, метаболического синдрома, которые протекают в условиях дефицита половых гормонов как у мужчин, так и у женщин и имеют четкие тенденции к усугублению в связи с возрастом [14]. Одной из распространенных теорий старения является гормональная теория В.И. Дильмана (1984), согласно которой возрастной дефицит гормонов, прежде всего половых стероидов у обоих полов, является наиболее существенным изменением метаболизма, способствующим более быстрому старению индивидуума [15]. Мочеполовая система у мужчин и женщин является гормонозависимой, поэтому совершенно очевидно, что возраст-ассоциированные СНМП с большой долей вероятности могут рассматриваться как «урологическая маска» дефицита половых гормонов [3].

## ОБЩИЕ АСПЕКТЫ НЕЙРОФИЗИОЛОГИИ И НЕЙРОЭНДОКРИНОЛОГИИ НИЖНИХ МОЧЕВЫХ ПУТЕЙ

Согласно классической концепции нейрофизиологии, иннервация мочевого пузыря осуществляется посредством ЦНС и периферической (автономной) нервной системы [16,17]. Последняя участвует в контроле за мочеиспусканием посредством симпатической и парасимпатической иннервации. Клетки симпатической нервной системы располагаются в паравerteбральных ганглиях T10–L2. Их нейроны затем подходят через подчревное сплетение к тазовым нервам. Указанные нервы контролируют у женщин процессы накопления мочи в мочевом пузыре посредством воздействия медиатора норадреналина на три класса адренорецепторов –  $\alpha$ -1,  $\alpha$ -2 и  $\beta$  [18].  $\alpha$ -1-адренорецепторы подразделяют на три подтипа:  $\alpha$ -1A (ранее известный как  $\alpha$ -1C),  $\alpha$ -1B и  $\alpha$ -1D. Четвертый подтип, известный как  $\alpha$ -1L, характеризуется низким сродством к празозину (остальные подтипы имеют высокое сродство к празозину) и может представлять собой конформационный вариант адренорецептора  $\alpha$ -1A [16, 19].  $\alpha$ -адреноре-

цепторы в значительном количестве сосредоточены в области шейки мочевого пузыря и проксимальной уретры, и их активность определяет тонус гладких мышц в этой области. Кроме того, подтип  $\alpha$ -1D представлен в небольшом количестве в детрузоре [19]. Преобладающим типом адренорецепторов в детрузоре являются  $\beta$ -адренорецепторы, которые участвуют в его расслаблении (адаптации) и поддержании низкого внутрипузырного давления в фазу накопления [19]. Важнейшими компонентами эффектов парасимпатической нервной системы на нижние мочевые пути являются мускариновые рецепторы (M-холинорецепторы 5 типов), постганглионары которых работают на ацетилхолине и обеспечивают как трофику и метаболизм мочевого пузыря и уретры, так и синергические взаимодействия с адренергическими структурами, обеспечивая так называемое пластическое моделирование мочеиспускания, т.е., способность нижних мочевых путей нормально функционировать в любых условиях и при любой функциональной нагрузке [16, 19].

Результаты исследований показывают, что половые гормоны способны модулировать функции нейрорецепторного аппарата мочевого пузыря как у мужчин (андрогены), так и у женщин (эстрадиол, прогестерон, андрогены) [16,19]. При этом у женщин эффекты эстрадиола реализуются через его воздействие преимущественно на  $\alpha$ -адренорецепторы, а прогестерона – на  $\beta$ -адренорецепторы, соответственно [16]. Все структуры уrogenитального тракта у мужчин, включая нижние мочевые пути и предстательную железу, являются андрогенозависимыми [20-22]. Рецепторы к андрогенам были обнаружены в большом количестве в клетках эпителия уретры и мочевого пузыря [23]. Показана роль тестостерона и его метаболитов в поддержании рефлекторных путей тазовой части автономной нервной системы, в частности, ответственных за накопление мочи в мочевом пузыре [24]. Кроме того, имеются подтверждения прямого влияния тестостерона на экспрессию генов в нейронах и его влияния на постсинаптические негеномные рецепторы, подавляющие сокращение детрузора у мужчин [24, 25].

В женском организме, кроме рецепторов к эстрогенам и прогестерону, также имеются рецепторы к андрогенам, которые присутствуют практически во всех органах и тканях: центральной нервной системе, коже, костной ткани, сосудах, жировой ткани, в гладкой и поперечно-полосатой мускулатуре (в том числе, и в мышцах тазового дна), а также в нижних отделах уrogenитального

тракта [26]. Кроме того, в женской мочеполовой системе (клитор, парауретральные ткани, уретра, влагалище и матка) на основе экспериментальных исследований выявлена экспрессия гена ФДЭ-5 типа и NO-синтазы, основной функцией которых является участие в синтезе оксида азота NO и регуляции NO-зависимой вазодилатации, иннервации, метаболизма и энергетического обмена органов уrogenитального тракта [27]. Эти данные являются обоснованием современного этапа исследования эффективности ингибиторов ФДЭ-5 типа при лечении женских сексуальных дисфункций, гинекологических заболеваний и уrogenитальных расстройств, включая СНМП. Известно, что половые гормоны у мужчин и у женщин в нижних мочевых путях выполняют важнейшие физиологические функции, главными из которых являются:

- регуляция активности NO-синтазы (кровообращение, иннервация, кислородное обеспечение тканей, метаболизм и энергетический обмен);
- эндотелий-зависимая вазодилатация (кровообращение, иннервация);
- эндотелий-независимая нейронально-опосредованная вазодилатация (кровообращение);
- обеспечение тонуса и трофики мышечных элементов детрузора («мышечный» каркас и тонус мочевого пузыря, уретры, предстательной железы);
- синтез коллагена и эластина в связочном аппарате мочевого пузыря (коллагеновый статус);
- обеспечение функционального состояния уротелия (муцин, полисахариды, предкоитальное увлажнение у женщин, секреты половых придаточных желез у мужчин и т.д.);
- поддержание местного иммунитета (бактерицидный эффект мочи, секрета предстательной железы, гликополисахариды слизистой, Ig A, IgM);
- механизмы болевой рецепции и перцепции посредством активной модуляции болевых ощущений из нижних мочевых путей и органов малого таза, опосредованных синтезом оксида азота NO, эндогенных опиатов, фактора роста нервных окончаний (NGF) и ряда других биорегуляторных пептидов [14-16, 26-29].

По данным Но МН. et al. андрогены оказывают известный анаболический эффект на скелетные мышцы, который опосредован целым рядом механизмов (индукция синтеза белка, модуляция трансформации плюрипотентных мезенхимальных клеток в миоциты и т.д.) [30]. В мышцах тазового дна и нижних мочевых путях у

представителей обоих полов имеется огромное количество андрогеновых рецепторов, что делает эти группы мышц также высоко чувствительными к анаболическим эффектам андрогенов, в том числе, и у женщин. Одним из общих механизмов такого универсального влияния андрогенов на нижние мочевые пути может быть участие тестостерона в активации NO-синтаз и L-аргиназа, активно участвующих в синтезе оксида азота NO у обоих полов [30].

Видовая специализация сохраняется благодаря постоянному действию гормонов, осуществляющих экспрессию определенных локусов генома, кодирующих синтез специализированных белков, пептидов и других соединений, характерных для данного вида ткани [31]. Совершенно логичным последствием прогрессивного снижения силы, частоты и амплитуды гормональной секреции, наблюдаемое при старении, является возникновение видовой деспециализации клеток гормонозависимых тканей с выпадением их функции и развитие синдрома множественной морфофункциональной недостаточности [15]. На клеточном уровне этот синдром будет проявляться отмиранием и прогрессирующим уменьшением функционально активных клеток, превалирующим развитием дистрофических, склеротических и опухолевых процессов [31]. У мужчин и у женщин по мере старения происходит изменение функциональной активности многих систем организма, среди которых эндокринная система не является исключением. Наиболее значимые изменения касаются снижения секреции половых гормонов. У мужчин и у женщин происходит снижение как эстрогенов, так и андрогенов [32]. Согласно литературным данным, последствия дефицита половых гормонов для нижних мочевых путей у обоих полов проявляются патоморфологическими дегенеративно-дистрофическими нарушениями во всех их структурных элементах:

- снижением кровообращения в органах малого таза, в том числе, за счет индукции тазового атеросклероза, что приводит к гипоксии и ишемии органов мочеполовой системы (дефицит вазодилатации – ишемическая болезнь таза и мочевого пузыря);
- уменьшением диаметра артерий мочевого пузыря, снижением количества мелких сосудов и истончением их стенки (уменьшение плотности микроциркуляторного русла);
- сходные изменения наблюдаются в венах и венозных сплетениях влагалища у женщин и предстательной железы и половом члене у мужчин, а также в шейке мочевого

пузыря и венозных сплетениях малого таза (хроническая венозная недостаточность таза);

- анатомо-функциональными нейропатическими и нейрорецепторными дегенеративно-дистрофическими нарушениями в нижних мочевых путях, ведущих к снижению емкости мочевого пузыря [10, 16, 33].

Вот почему одной из ключевых теорий возникновения возрастных нарушений мочеиспускания у мужчин и женщин является теория ишемической гипоксии, ведущей к снижению резервуарной функции мочевого пузыря, имеющая под собой гормональную природу [3, 34]. И если у мужчин данные нарушения связываются с дефицитом андрогенов, то при рассмотрении данной проблемы у женщин возникают определенные патофизиологические трудности, так как в их урогенитальном тракте имеются рецепторы как к андрогенам, так и эстрогенам/прогестинам. Поэтому требуется оценить вклад каждого из классов половых гормонов в патогенез нарушений мочеиспускания у обоих полов.

## ДЕФИЦИТ АНДРОГЕНОВ И СНМП У МУЖЧИН

Возрастное изменение (старение) гипоталамо-гипофизарно-тестикулярной системы проявляется у мужчин снижением секреции общего тестостерона, увеличением уровня глобулина, связывающего половые стероиды (ГСПС) в крови, снижением уровня свободного тестостерона, а также изменением частоты и амплитуды секреции лютеинизирующего гормона (ЛГ) в гипофизе, что в комплексе приводит к развитию симптомов возрастного андрогенного дефицита у мужчин [35]. Частота клинически выраженного возрастного андрогенного дефицита у мужчин старше 30-летнего возраста варьирует от 7% до 30% и с возрастом увеличивается [35]. Одновременно с увеличением частоты андрогенного дефицита в мужской популяции увеличивается частота СНМП и ДППЖ, что является подтверждением их единой гормональной природы, связанной с дефицитом андрогенов. Роль дефицита тестостерона в происхождении СНМП у мужчин может считаться на сегодняшний день абсолютно доказанной, а основные механизмы такого влияния связаны с физиологическими эффектами андрогенов в мужском урогенитальном тракте:

- дефицит тестостерона – триггер для активации системы простатических 5-α-редуктаз, которые общепризнанно индуцируют простатическую железистую пролифе-

рацию (обструктивный компонент ДППЖ) [1, 3];

- дефицит тестостерона приводит к уменьшению синтеза в предстательной железе андростендиола – основного природного блокатора α-адренорецепторов пузырно-простатического сегмента, что приводит к повышению тонуса нижних мочевых путей вследствие стимуляции α1-адренорецепторов (ирритативный компонент ДППЖ) [36-38];

• дефицит тестостерона – это дефицит оксида азота NO [39,40]. Имеются сообщения о снижении NO-зависимой иннервации предстательной железы на фоне более низких уровней NO и NOS-активности в транзитной зоне предстательной железы [41]. Это может приводить к усилению пролиферации гладких мышц, увеличению предстательной железы и последующим СНМП [41]. Кроме того, распределение eNOS и nNOS говорит, что NO является важнейшим регулятором региональной простатической гемодинамики [42, 43];

• дефицит тестостерона и оксида азота NO – это эндотелиальная дисфункция (нарушение эндотелиально-зависимой вазодилатации, являющейся результатом снижения биоактивности оксида азота NO, его повышенного распада, нарушений в системе антиоксидантной защиты или нарушения экспрессии эндотелиальной NO-синтазы) [44, 45]. Снижение уровня тестостерона, либо уменьшение ароматизации тестостерона в эстрадиол может привести к нарушению функционирования эндотелиальной NO-синтазы и дефициту NO [46]. Таким образом, нарушение функционирования эндотелия сосудов ведет к возрастным нарушениям мочеиспускания;

• дефицит тестостерона – это нарушение гладкомышечной контрактильности мышц предстательной железы на фоне неадекватного поступления ионов кальция в клетки [47]. Оксид азота NO препятствует сокращению мочевого пузыря, приводящего к гиперактивности мочевого пузыря [48, 49].

Анализируя данные 260 мужчин старше 60 лет в ходе исследования NHANES III, Rohrmann S. et al. отметили, что высокий уровень эстрогенов, нарушение соотношения «Эстрадиол/Тестостерон» так же, как и низкий уровень андростендиола глюкоронида (метаболит 5-α-дигидротестостерона) были связаны с большим риском СНМП [21]. У 70% мужчин с ДППЖ, осложненной острой задержкой мочеиспускания, имеется пониженный уровень общего тестостерона крови, который рассматривается как важный предиктор возможности восстановления самостоятельного мочеиспускания при

острой задержке мочеиспускания – наиболее частом и грозном осложнении ДГПЖ [50]. У мужчин с низким уровнем тестостерона самопроизвольное восстановление самостоятельного мочеиспускания на фоне острой ишурии происходит реже, чем у больных с нормальным уровнем тестостерона [50]. Нераспознанный андрогенный дефицит может быть причиной неэффективности стандартной терапии ДГПЖ  $\alpha$ -1-адреноблокаторами и М-холинолитиками, а в послеоперационном периоде ТУР или аденомэктомии резидуальная дизурия также может быть следствием сохраняющейся ишемической цистопатии на фоне нераспознанного андрогенного дефицита [51, 52]. Мультивариационный анализ из Physician's Health Study показал, что увеличенный уровень эстрадиола был достоверно связан с необходимостью хирургического лечения ДГПЖ у мужчин с низким уровнем тестостерона и/или 5- $\alpha$ -дигидротестостерона [43]. Koritsiadis G. et al. проанализировали результаты ТУР и надлобковой простатэктомии у 25 больных ДГПЖ на фоне андрогенного дефицита, и нарушений уродинамики. Авторы показали значительные обратные корреляции между значениями тестостерона и детрузорным давлением в конце мочеиспускания и на максимальной скорости потока мочи (Qmax) [20]. Кроме того, они отметили, что функциональная активность детрузора мочевого пузыря напрямую зависела от уровня тестостерона в крови [20]. Chang H. et al. после обследования 278 пациентов (средний возраст 62 года) с СНМП установили, что расчетный свободный тестостерон находился в достоверной обратной связи с выраженностью СНМП по шкале IPSS-QL после поправки на возраст, объемом предстательной железы, уровнем С-реактивного белка и инсулина крови. Дефицит свободного тестостерона ассоциировался с более выраженными СНМП [53]. Выявлена обратная связь между уровнем С-реактивного белка, инсулина, общего и биодоступного тестостерона крови. Дефицит тестостерона является важным патофизиологическим механизмом патогенеза СНМП и метаболического синдрома у мужчин [53]. Степень выраженности СНМП/ноктурии у мужчин достоверно связана с возрастом и уровнем общего тестостерона крови, а уровень общего тестостерона крови достоверно ниже у пациентов с четырьмя и более эпизодами noctурии [54]. Таким образом, дефицит тестостерона является неблагоприятным гормонально-метаболическим признаком, маскирующим под различными СНМП как начало простатической проли-

ферации с постепенным ее исходом в клиническую ДГПЖ, так и начало ишемической гипоксии мочевого пузыря с постепенным исходом ее в тяжелую ишемическую цистопатию с noctурией, резистентную к стандартному лечению. Ответ на вопрос о характере терапии в данной ситуации кажется логичным и закономерным: коррекция дефицита андрогенов у мужчин может рассматриваться как патогенетическая терапия СНМП, независимо от наличия или отсутствия урологических заболеваний нижних мочевых путей, а также как ранняя профилактика указанных заболеваний.

### **КОРРЕКЦИЯ ДЕФИЦИТА АНДРОГЕНОВ У МУЖЧИН КАК ПАТОГЕНЕТИЧЕСКАЯ ФАРМАКОТЕРАПИЯ СНМП**

Накапливающиеся данные последних лет указывают на высокую эффективность и патогенетическую целесообразность коррекции андрогенного дефицита при лечении как СНМП/ДГПЖ, так и любых других СНМП, не связанных с ДГПЖ, включая noctурию. Haider A. et al. при лечении гипогонадных мужчин с СНМП (средний возраст 59,5 лет) тестостерона ундеканоем выявили существенное уменьшение балла симптоматики СНМП по шкале IPSS-QL и объема остаточной мочи после 9 месяцев терапии [55]. Kalinchenko S. et al. оценили результаты 26-недельной андрогенной терапии у 30 мужчин (средний возраст – 51 год) с гипогонадизмом и СНМП (10 больных лечили гелем тестостерона, 20 больных – тестостерон-ундеканоем). К окончанию курса лечения авторы отметили существенное уменьшение дизурической симптоматики (по шкале IPSS-QL) в обеих группах [56]. Amano T. et al. при лечении 41 пациента с симптомами возрастного андрогенного дефицита (ВАД) препаратами тестостерона в течение 3 месяцев установили, что андроген-заместительная терапия (АЗТ) является эффективной не только в отношении ЭД и симптомов ВАД, но и СНМП у мужчин с ВАД [57]. В экспериментальных моделях ДГПЖ показано, что назначение тестостерона способствовало уменьшению степени альтерации ткани железы и уровня хронического воспаления [58]. При этом соотношение «Тестостерон/Эстрадиол» отрицательно коррелировало с простатическим фиброзом и ишемией. Таким образом, андрогены защищают предстательную железу от гипоксии, фиброза и воспаления в условиях метаболического синдрома, которые играют

существенную роль в прогрессировании СНМП/ДГПЖ [58]. По мнению Shigehara K., тестостерон оказывает влияние на функциональное состояние автономной нервной системы, дифференцировку гладкомышечных элементов детрузора мочевого пузыря, синтез оксида азота, активность системы «ФДЭ-5 типа/Rho-киназы», уровень тазового кровообращения. Поэтому андрогены могут рассматриваться как перспективные препараты для терапии СНМП у мужчин с ВАД [59]. С учетом особенностей простатической трансформации тестостерона (в 5- $\alpha$ -ДГТ или эстрадиол 17 $\beta$ ) следует рассматривать роль данных метаболитов в простатической гиперплазии одновременно, и с этой точки зрения перспективными препаратами для терапии СНМП/ДГПЖ могут стать селективные модуляторы эстрогеновых и андрогеновых рецепторов (SERMs) [60].

Наши собственные клинические данные последних лет также свидетельствуют о целесообразности, необходимости и безопасности назначения препаратов тестостерона при лечении СНМП/ДГПЖ, в том числе у больных с возрастным андрогенным дефицитом и метаболическим синдромом [61-63]. Терапия андрогенами в данном случае способствует не только нормализации уровня эндогенного тестостерона в крови и, соответственно, стабилизации процесса простатической гиперплазии, но и ликвидации негативных половых эффектов ингибиторов 5- $\alpha$ -редуктазы как единственной группы патогенетических препаратов для лечения ДГПЖ, которые способны достоверно уменьшать размеры предстательной железы при данном заболевании [64]. Кроме того, восполнение дефицита тестостерона благоприятно сказывается на результатах комплексной терапии не только ДГПЖ, но и метаболического синдрома у мужчин [65].

### **ДЕФИЦИТ АНДРОГЕНОВ И СНМП У ЖЕНЩИН**

Принято считать, что возрастные нарушения мочеиспускания у женщин могут быть объяснены усугубляющимся дефицитом женских половых гормонов [66, 67]. Однако клиническая картина климактерического синдрома характеризуется широкой вариабельностью проявлений, поэтому не все урогенитальные расстройства в перименопаузе и менопаузе могут быть объяснены недостаточным эффектом эстрогенов. В патогенезе СНМП у женщин одно из ключевых мест занимает дефицит андрогенов [68, 69]. С возрастом у женщин

происходит значительное снижение как эстрогенов, так и андрогенов [32, 68]. Так, уровень общего и свободного тестостерона, андростендиона и дегидроэпиандростерона (ДГЭА) в 45-летнем возрасте составляет в среднем 50%, в 60-летнем — около 30%, в 70-летнем — 10% от уровня этих гормонов у 20-летних женщин [70, 71]. Дефицит андрогенов, которому у женщин практически не уделяется внимания, оказывает негативное влияние на все органы и системы организма, в том числе и на мочеполовую систему. Снижение андрогенов, также как и возрастной дефицит эстрогенов, коррелирует с развитием симптоматики цистоуретральной и вагинальной атрофии. До последнего времени андрогены у женщин рассматривались лишь как причина различных метаболических и функциональных нарушений, однако их роль в женском организме по-прежнему до конца не изучена. На примере синдрома поликистозных яичников (СПКЯ) хорошо известно, что повышенный уровень андрогенов часто коррелирует с ановуляцией, бесплодием, а также нарушениями жирового и углеводного обмена [72]. В тоже время антиандрогенная терапия не решила этих проблем [73,74]. Андрогены большинством клиницистов воспринимаются как «мужские» половые гормоны, но так ли это? В последнее десятилетие активно стали изучаться андрогендефицитные состояния у женщин, которые могут приводить к ухудшению качества жизни и сексуальным расстройствам [75-77]. В настоящий момент доказано влияние андрогенов на либидо и ощущение благополучия у женщин [78-80]. Однако, их роль в генезе нарушений мочеиспускания (СНМП) остается недостаточно изученной.

Недавние исследования показывают, что ноктурия чаще встречается у женщин с изолированным дефицитом андрогенов или со смешанной формой гормональных нарушений (одновременный дефицит эстрогенов и андрогенов) [69]. При обследовании 140 женщин с синдромом поликистозных яичников выявлены достоверные положительные корреляции не только между уровнем тестостерона крови и степенью выраженности СНМП по опроснику PUFq, но и уровнем тестостерона и выраженностью urgency мочеиспускания, ноктурии и тазовой/мочепузырной болью [81]. Механизм действия андрогенов на нижние отделы уrogenитального тракта у женщин до настоящего времени окончательно не изучен. Pessina M. et al. установили, что кровоснабжение влагалища у крыс значительно улучшалось после введе-

ния эстрадиола, но не тестостерона, в то время как под действием тестостерона происходили значительное восстановление и миелинизация атрофированных нервных волокон, чего не отмечалось в ответ на введение эстрадиола [82]. В противоположность этому Traish A.M. et al. установили, что назначение тестостерона крысам после овариоэктомии приводило к улучшению кровоснабжения влагалища, при этом уровень эстрадиола не увеличивался даже при супрафизиологических концентрациях, что свидетельствовало об отсутствии ароматизации тестостерона и воздействии его непосредственно на андрогенные рецепторы слизистой нижних отделов уrogenитального тракта [83]. Параллельно с этим существуют клинические исследования, которые указывают на релаксирующее действие тестостерона на кровеносные сосуды у женщин в постменопаузе, при этом показано, что тестостерон может влиять на вазодилатацию как эндотелий-зависимым (опосредованно, через увеличение синтеза/выброса оксида азота), так и эндотелий-независимым путем [84].

#### **КОРРЕКЦИЯ ДЕФИЦИТА АНДРОГЕНОВ У ЖЕНЩИН КАК КОМПОНЕНТ ПАТОГЕНЕТИЧЕСКОЙ ФАРМАКОТЕРАПИИ СНМП**

В настоящее время общепринятой считается точка зрения, что причиной развития уrogenитальных нарушений в перименопаузе является прогрессирующий дефицит эстрогенов. Рецепторы к эстрогенам широко представлены в нижних отделах мочеполового тракта. Эстрогены оказывают трофическое действие на эти ткани, главным образом, за счет активации синтеза синтазы оксида азота (NO-синтазы) — основного эндогенного вазодилататора [85]. Несмотря на то, что эстрогензаместительная терапия оказывает выраженное положительное влияние на клинические проявления уrogenитальных атрофических изменений, у достаточно большой (30–40%) части таких больных системная заместительная гормональная терапия (ЗГТ) неэффективна [86,87]. Это требует поиска новых методов лечения нарушений мочеиспускания у женщин в постменопаузе, поскольку нарушения мочеиспускания — серьезная клиническая проблема и важная причина, приводящая к потере трудоспособности. При неэффективности системной ЗГТ обычно назначают дополнительную местную терапию эстриолом, основным биологическим эффектом

которого является трофическое воздействие на нижние отделы уrogenитального тракта, однако даже при таком подходе у значительной части пациенток проблемы сохраняются.

В последнее десятилетие в научном мире постоянно растет интерес к изучению роли дефицита андрогенов и его коррекции у женщин. Андрогены могут оказывать воздействие на слизистую влагалища как через эстрогенные рецепторы путем ароматизации в эстрогены, так и непосредственно через андрогенные рецепторы, эффективно облегчая симптомы вагинальной атрофии, что было показано в исследовании у женщин, перенесших мастэктомию по поводу рака молочной железы и получавших вагинально крем с тестостероном в сочетании с ингибиторами ароматазы, полностью исключая ароматизацию тестостерона в эстрадиол [88]. Ряд пилотных и экспериментальных исследований показали эффективность применения андрогенных препаратов — ДГЭА (Прастерон) и тестостерона у постменопаузальных пациенток с сексуальными нарушениями и уrogenитальными расстройствами [88-91]. Кроме того, по мнению Maia H. et al., терапия тестостероном может быть эффективна для профилактики пролапса гениталий у женщин в постменопаузе за счет увеличения мышечной массы и силы мышц тазового дна и замедления деградации коллагена в связочном аппарате органов малого таза [92]. В лабораторных моделях самок со стрессовым недержанием мочи (СНМ) показано, что назначение им тестостерона оказывает благоприятное влияние на анатомо-функциональное состояние тазового дна, что подтверждено гистопатоморфологическими исследованиями, и уменьшает степень выраженности СНМП [93]. Сауан F. et al. в экспериментальном исследовании на самках крыс, подвергшихся овариоэктомии, выявили у них существенные нарушения функции мочевого пузыря, а при добавлении к терапии эстрогенами дополнительно препаратов тестостерона отмечалось более выраженное увеличение мышечной массы детрузора и улучшение коллагенового статуса мочевого пузыря по сравнению с группой контроля [94]. Несмотря на то, что назначение препаратов эстрогенов при выявлении менопаузальной вульвовагинальной атрофии является общепринятым методом лечения, в последнее время в качестве перспективных средств патогенетической терапии уrogenитальных симптомов у женщин многие авторы рассматривают вагинальные формы ДГЭА и тестостерона, имеющие ряд преимуществ,

одним из которых является высокая концентрация тестостерона, полученного в тазовой области при введении тестостерона через слизистую оболочку влагалища [95, 96]. Часть этого тестостерона может действовать через рецепторы к андрогенам, стимулирующие синтез белка и приводить к увеличению мышечной массы мышц тазового дна [92, 95, 96]. Это оказывает положительное влияние на механизмы недержания мочи, так как ослабление тазовых мышц и связок вследствие дистрофических изменений, причиной которых является старение и дефицит половых гормонов, является основным механизмом, лежащим в основе недержания мочи у женщин [30]. Тестостерон также оказывает противовоспалительные эффекты, так как он подавляет действие протеолитических ферментов, таких как металлопротеиназа, связанных с деградацией коллагена [97]. Так как этот фермент вовлечен в механизм развития пролапса внутренних гениталий, влагалищное использование тестостерона может оказаться эффективным способом профилактики развития этого состояния [98]. Применение трансдермального тестостерона у женщин с целью лечения гипоактивного расстройства сексуального желания было одобрено в Европейском Союзе летом 2007 года [26]. В настоящее время терапия различных гинекологических заболеваний и состояний андрогенными препаратами используется в США, Европейском Союзе, Великобритании, Бразилии и Австралии [26, 92].

Собственные исследования позволяют сделать вывод, что применение тестостерона у женщин в постменопаузе может быть эффективным средством терапии недержания мочи и гиперактивного мочевого пузыря как на фоне применения системной ЗГТ эстроген-гестагенными препаратами, так и без нее [99, 100]. У пациенток со стрессовым недержанием мочи терапия андрогенами может незначительно уменьшать частоту эпизодов, но в целом существенно не влияет на проявления этого заболевания. Кроме нормализации функций мочеиспускания тестостерона ундеканат положительно влияет на настроение и работоспособность пациенток, значительно улучшая качество жизни [100]. Учитывая ключевую вклад половых гормонов в нарушения мочеиспускания и недержание у женщин, разные типы течения перименопаузы и разные жалобы, пациенткам должна проводиться заместительная гормональная терапия с учетом данных особенностей. Так, пациентки с клинически и лабораторно подтвержденным дефицитом андрогенов

не должны получать препарат ЗГТ с антиандрогенными свойствами, в связи с тем, что ряд жалоб (ожирение, снижение либидо, мышечная гипотония, ноктурия и др.), обусловленных дефицитом андрогенов, могут только усугубиться [69, 100]. В тоже время, при сохраненной секреции андрогенов, назначение препаратов с андрогенной активностью может привести к нежелательным явлениям андрогенизации: рост волос на лице, повышенная сальность кожи, чрезмерно повышенное либидо, прибавка мышечной массы [69]. При выборе препаратов для ЗГТ у женщин необходимо учитывать индивидуальные особенности каждой конкретной пациентки, основываясь на показатели ее гормонального профиля. При дефиците андрогенов у женщины с ноктурией следует подбирать препараты для ЗГТ с минимальным негативным эффектом на андрогеновый статус. Препараты, содержащие дидрогестерон, обладают нейтральным эффектом в отношении андрогенного статуса женщины, не оказывая ни андрогенного, ни антиандрогенного действия и не способны усугублять симптомы, вызванные снижением уровня тестостерона у пациенток (например, СНМП/ноктурия), у которых менопауза протекает с дефицитом, и эстрогенов и дефицитов андрогенов [69, 100]. Таким образом, на сегодняшний день имеются данные, что андрогены у женщин могут оказывать положительное влияние на различные органы и системы, в том числе, на выраженность СНМП/ноктурии, однако, отсутствие в нашей стране сертифицированных для женщин препаратов тестостерона не позволяет их широко применять в урогинекологической практике. С другой стороны, доказательных исследований по эффективности терапии андрогенами СНМП/ноктурии у женщин в доступной нам литературе пока крайне мало.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В настоящее время не вызывает сомнений, что диагностика и лечение СНМП являются междисциплинарной и комплексной проблемой как у мужчин, так и у женщин. При учете гормонозависимости всех структур урогенитального тракта у обоих полов следует признать ключевую роль половых гормонов в обеспечении всех его функций в целом и нормального анатомо-функционального состояния нижних мочевых путей, в частности. Не вызывает сомнений роль дефицита половых гормонов в патогенезе возраст-ассоциированных СНМП у мужчин и женщин. При этом,

если роль андрогенного дефицита в патогенезе многих урологических и соматических заболеваний индукторов СНМП у мужчин к настоящему времени достаточно хорошо изучена и продолжает активно исследоваться в связи с перспективностью данного научно-практического направления, то применительно к женщинам существующая долгие годы концепция преимущественной роли дефицита эстрогенов в развитии СНМП уже требует своего иного переосмысления. Тема андрогенного дефицита у женщин, в том числе, с позиций СНМП – новая и сложная, не только потому, что некоторые симптомы дефицита андрогенов могут быть схожи с симптомами дефицита эстрогенов, поэтому об андрогенной недостаточности у женщин принято говорить только при адекватном уровне эстрогенов, но и потому, что существуют определенные проблемы в лабораторной диагностике андрогенного дефицита, которые в последнее время, правда, практически ликвидированы в связи с появлением новых ультраточных методов определения тестостерона – масс-спектрального мультистероидного анализа, который уже доступен в рутинной практике. Терапия андрогенами имеет большие потенциальные возможности применения у женщин. Появление новых андрогенных препаратов, лишенных гепатотоксичности и отрицательного влияния на липидный спектр крови, а так же неэффективность эстрогенной и эстроген-гестагенной терапии у женщин при некоторых заболеваниях и состояниях заставляют искать новые подходы к гормональной терапии. Вместе с тем не определены границы безопасности при длительном применении андрогенов, отсутствуют алгоритмы их назначения при различной гинекологической патологии, что делает эту тему актуальной и вызывает большой научный и практический интерес. Вместе с тем, имеющиеся в литературе последних лет результаты немногочисленных клиничко-экспериментальных исследований позволяют утверждать, что андрогенный дефицит у обоих полов – это клиничко-патофизиологическая реальность, которая проявляется неспецифическими СНМП. Этот аспект междисциплинарной и комплексной проблемы СНМП пока не является клиничко-востребованным, но именно в решении задач андрогенного дефицита у мужчин и женщин можно увидеть будущее патогенетической терапии любых нарушений мочеиспускания, которые резко снижают качество жизни представителей обоих полов. ■

**Резюме:**

В обзорной статье на основе современных литературных данных и результатов собственных исследований рассматривается один из наименее изученных в отечественной литературе аспектов патофизиологии симптомов нижних мочевых путей (СНМП), связанный с ролью мужских половых гормонов (андрогенов) в их патогенезе у мужчин и женщин. С возрастом отмечается выраженный рост частоты СНМП и ноктурии в популяции независимо от пола, и одним из ключевых механизмов является возрастной дефицит половых гормонов, способствующий развитию гипоксической ишемии мочевого пузыря. Роль дефицита андрогенов в патогенезе мужских СНМП/ноктурии в настоящее время достоверно доказана. В противоположность этому, женские возраст-ассоциированные СНМП/ноктурия традиционно связываются лишь с дефицитом эстрогенов, однако, терапия эстрогенами не способна их ликвидировать так же эффективно, как терапия андрогенами у мужчин. Авторская концепция, подтвержденная собственным клиническим опытом и пока немногочисленными зарубежными исследованиями, состоит в том, что дефицит андрогенов у женщин является таким же возраст-ассоциированным эндокринологическим феноменом, как аналогичный дефицит у мужчин, который приводит к формированию гипоксической цистопатии и СНМП/ноктурии.

Эффективная патогенетическая терапия СНМП/ноктурии у обоих полов должна основываться на гормонозаместительной терапии, которая должна назначаться по результатам гормонального исследования как можно раньше. У мужчин стабилизация и ликвидация СНМП происходит на фоне андрогенозаместительной терапии. При лечении СНМП у женщин необходимо учитывать возможность наличия у них как дефицита эстрогенов, так и дефицита андрогенов (по отдельности или в сочетании) и проводить корректирующую гормональную фармакотерапию соответствующими препаратами.

**Ключевые слова:** половые гормоны, андрогены, андрогенный дефицит, симптомы нижних мочевых путей, ноктурия, гормонозаместительная терапия.

**Key words:** sexual hormones, androgens, androgen deficiency, low urinary tract symptoms, nocturia, hormone replacement therapy.

**ЛИТЕРАТУРА**

1. Урология. Национальное руководство. [Под ред. Лопаткин Н.А.]. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. 1024 с.
2. Oelke M., Bachmann A., Descalcaud A, Emberton M, Gravas S, Michel MC, N'dow J, Nordling J, de la Rosette JJ. Guidelines on the Management of Male Lower Urinary Tract Symptoms (LUTS), incl. Benign Prostatic Obstruction (BPO). EAU, 2013. 75 p.
3. Вишневский Е.Л., Лоран О.Б., Пушкарь Д.Ю., Петров С.Б. Обструктивная ноктурия. М.: АНМИ, 2007. 162 с.
4. Wylie K, Malik F. Review of drug treatment for female sexual dysfunction. // J Urol. 2009. Vol. 20, N 10. P. 671-674.
5. Chute CG, Panser LA, Girman LJ. The prevalence of prostatism: a population-based survey of urinary symptoms. // J Urol. 1993. Vol. 150. P. 85-89.
6. Malmsten UGH, Milsom I, Molander U. Urinary incontinence and LUTS: an epidemiological study of men aged 45-99 years. // J Urol. 1997. Vol. 158. P. 1733-1737.
7. Jackson S. LUTS and nocturia in men and women: prevalence, aetiology and diagnosis. // Br J Urol Int. 1999. N 84, Suppl. 1. P. 5-8.
8. Van Dijk L, Kooij DG, Schelevis FG. Nocturia in Dutch adult population. // Br J Urol Int. 2002. Vol. 90, N 7. P. 644-648.
9. Weiss JP, Blavias JG. Nocturia. // Curr Urol Rep. 2003. Vol. 4, N 5. P. 362-366.
10. Thurhoff JW. OAB. Evidence from the Urologist's Perspective. // Eur Urol Suppl. 2003. Vol. 2, N 5. P. 10-15.
11. Wyndaele J. The overactive bladder. // Br J Urol Int., 2001. Vol. 88, N 2. P. 135-140.
12. Stewart W, Herzog R, Wein AJ. Prevalence and impact of overactive bladder in the US: Results from the NOBLE program. // Neurol Urodyn., 2001. Vol. 20, N 4. P. 403-422.
13. Herbison P, Hay-Smith J, Ellis G, Moore K. Effectiveness of anticholinergic drugs compared with placebo in the treatment of overactive bladder: systematic review. // BMJ. 2003. Vol. 326, N 7394. P. 841-854.
14. Gorbachinsky I, Akpinar H, Assimos DG. Metabolic Syndrome and Urological Diseases. // Rev Urol. 2010. Vol. 12, N 4. P. 157-180.
15. Дильман В.И. Эндокринологическая онкология. М.: Медицина, 1983. 408 с.
16. Хано М., Малкович С.Б., Вейн А.Дж. Руководство по клинической урологии. [Пер. с англ. под ред. Аляева Ю.Г.]. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2006. 543 с.
17. Weiss JP, Stember DS., Blavias JG. Nocturia in adults: classification. // NeuroUrol Urodyn. 1997. Vol. 16, N 5. P. 401.
18. Van Kerrebroeck P, Abrams P, Chaikin D. The standartization of terminology in nocturia: report from the standartization subcommittee of the International Continence Society. // Br J Urol Int. 2002. Vol. 90, N 3. P. 11-15.
19. Kirby RS, O'Leary MP, Carson C. Efficacy of extended-release doxazosin and doxazosin standard in patients with concomitant benign prostatic hyperplasia and sexual dysfunction. // BJU Int. 2005. Vol. 95. P. 103-109.
20. Koritsiadis G, Stravodimos K, Mitropoulos D. Androgens and bladder outlet obstruction: a correlation with pressure-flow variables in a preliminary study. // BJU Int. 2008. Vol. 101. P.1542-1546.
21. Rohrmanns S, Nelson WG, Rifai N. Serum sex steroid hormones and lower urinary tract symptoms in Third National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III). // Urol. 2007. Vol. 69. P.708-713.
22. Yassin AA, Saad F, Gooren LJ. Metabolic syndrome, testosterone deficiency and erectile dysfunction never come alone. // Androl. 2008. Vol. 40, N 4. P.259-264.
23. Rosenzweig BA, Bolina PS, Birch L, Moran C, Marcovici I, Prins GS. Location and concentration of estrogen, progesterone and androgen receptors in the bladder and urethra of the rabbit. // NeuroUrol Urodyn., 1995. Vol. 14, N 1. P. 87-96.
24. Keast JR. The autonomic nerve supply of male sex organs--an important target of circulating androgens. // Behav Brain Res. 1999. Vol. 105, N 1. P. 81-92.
25. Hall R, Andrews PL, Hoyle CH. Effects of testosterone on neuromuscular transmission in rat isolated urinary bladder. // Eur J Pharmacol. 2002. Vol. 449, N 3. P. 301-309.
26. Davis S. R. Androgen treatment in woman. // Med J Australia. 1999. Vol. 170. P. 545-549.
27. Pace G, Palumbo P, Miconi G, Silvestri V, Cifone MG, Vicentini C. PDE-5 and NOS II mRNA expression in menopausal women: a molecular biology study. // World J Urol. 2011. Vol. 29, N 2. P. 243-248.
28. Palmeira CC, Ashmawi HA, Posso IP. Sex and pain perception and analgesia. // Rev Bras Anesthesiol. 2011. Vol. 61, N 6. P. 814-828.
29. Silberzahn-Jandt G. Differences in pain perception of women and men. Mini skirt and muscle shirt. // Pflege Z. 2011. Vol. 64, N 10. P. 584-586.
30. Ho MH, Bhatia NN, Bhasin S. Anabolic effects of androgens on muscles of female pelvic floor and lower urinary tract. // Curr Opin Obstet Gynecol. 2004. Vol. 16, N 5. P. 405-409.
31. Козлов С.А. Состояние половой функции у больных аденомой предстательной железы: Дис. .... канд. мед. наук. М., 2005. 147 с.
32. Радзинский В.Е., Калинин С.Ю., Апетов С.С. Терапия андрогенами в гинекологической практике. // Вестник РУДН. 2010. N 6. С. 196-204.
33. Аляев Ю.Г., Григорян В.А., Гаджиева З.К. Расстройства мочеиспускания. М.: Литера, 2006. 208 с.
34. 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. 25 с.
35. Дедов И.И., Калинин С.Ю. Возрастной андрогенный дефицит у мужчин. М.: Практическая медицина, 2006. 240 с.
36. Сивков А.В. Медикаментозная терапия доброкачественной гиперплазии предстательной железы. // В кн.: Доброкачественная гиперплазия предстательной железы. [Под ред. Лопаткина Н.А.]. М., 1999. С. 91-116.
37. Kester RR, Moorpan UM, Gousse AE, Alver JE, Gintautas J, Gulmi FA, Abadir AR, Kim H. Pharmacological characterization of isolated human prostate. // J Urol. 2003. Vol. 170, N 3. P. 1032-1038.
38. Nickel JC. The use of alpha(1)-adrenoceptor antagonists in lower urinary tract symptoms: beyond benign prostatic hyperplasia. // Urol. 2003. Vol. 62. P. 34-41.
39. Burnett AL, Maguire MP, Chamness SL, Ricker DD, Takeda M, Lepor H, Chang TS. Characterization and localization of nitric oxide synthase in the human prostate. // Urol. 1995. Vol. 45, N 3. P. 435-439.
40. Takeda M, Tang R, Shapiro E, Burnett AL, Lepor H. Effects of nitric oxide on human and canine prostates. // Urol. 1995. Vol. 45, N 3. P. 440-446.
41. McVary KT, Rademaker A, Lloyd GL, Gann P. Autonomic nervous system overactivity in men with lower urinary tract symptoms secondary to benign prostatic hyperplasia. // J Urol. 2005. Vol. 174, N 1. P. 1327-1433.
42. McVary KT. Lower urinary tract symptoms and sexual dysfunction: epidemiology and pathophysiology. // BJU Int. 2006. Vol. 97, Suppl. 2. P. 23-28.
43. McVary KT, Bautista OM., Kusek J. The association of lower urinary tract symptoms (LUTS) with sexual function in men participating in a clinical trial of medical therapy for benign prostatic hyperplasia. // J Urol. 2003. Vol. 169. P. 322.





**Стоит быть мужчиной!**



**Контролируемая терапия  
дефицита тестостерона**



44. Barry MJ, Cockett AT, Holtgrewe HL, McConnell JD, Sihelnik SA, Winfield HN. Relationship of symptoms of prostatism to commonly used physiological and anatomical measures of the severity of benign prostatic hyperplasia. // *J Urol*. 1993. Vol. 150, N 2, Pt. 1. P. 351-358.
45. Cai H, Harrison DG. Endothelial dysfunction in cardiovascular diseases: the role of oxidant stress. // *Circ Res*. 2000. Vol. 87, N 10. P. 840-844.
46. Cho JJ, Cadet P, Salamon E, Mantione K, Stefano GB. The non-genomic protective effects of estrogen on the male cardiovascular system: clinical and therapeutic implications in aging men. // *Med Sci Monit*. 2003. Vol. 9, N 3. P. 63-68.
47. Haas CA, Seftel AD, Razmjouei K, Ganz MB, Hampel N, Ferguson K. Erectile dysfunction in aging: upregulation of endothelial nitric oxide synthase. // *Urol*. 1998. Vol. 51, N 3. P. 516-522.
48. Mevorach RA, Bogaert GA, Kogan BA. Role of nitric oxide in fetal lower urinary tract function. // *J Urol*. 1994. Vol. 152. P. 510-514.
49. Persson K, Igawa Y, Mattiasson A, Andersson KE. Effects of inhibition of the L-arginine/nitric oxide pathway in the rat lower urinary tract in vivo and in vitro. // *Br J Pharmacol*. 1992. Vol. 107, N 1. P. 178-184.
50. Чупрына П.С., Деревянченко В.И., Щелков С.В. Доброкачественная гиперплазия простаты, осложненная ОЗМ, и уровень тестостерона крови. // *Материалы IV Всероссийского Конгресса «Мужское здоровье»*. М., 2008. С. 66-67.
51. Ansari MA, Begum D, Islam F. Serum sex steroids, gonadotrophins and sex hormonebinding globulin in prostatic hyperplasia. // *Ann Saudi Med*. 2008. Vol. 28, N 3. P. 174-178.
52. Karazindiyanoğlu S, Cayan S. The effect of testosterone therapy on lower urinary tract symptoms/bladder and sexual functions in men with symptomatic late-onset hypogonadism. // *Aging Male*. 2008. Vol. 11, N 3. P. 146-149.
53. Chang IH, Oh SY, Kim SC. A possible relationship between testosterone and lower urinary tract symptoms in men. // *J Urol*. 2009. Vol. 182, N 1. P. 215-220.
54. Kim MK, Zhao C, Kim SD, Kim DG, Park JK. Relationship of sex hormones and nocturia in lower urinary tract symptoms induced by benign prostatic hyperplasia. // *Aging Male*. 2012. Vol. 15, N 2. P. 90-95.
55. Haider A, Gooren LJ, Padungtod P, Saad F. Concurrent improvement of the metabolic syndrome and lower urinary tract symptoms upon normalisation of plasma testosterone levels in hypogonadal elderly men. // *Andrologia*. 2009. Vol. 41, N 1. P. 7-13.
56. Kalinchenko S, Vishnevsky EL, Koval AN. Beneficial effects of testosterone administration on symptoms of the lower urinary tract in men with late-onset hypogonadism: a pilot study. // *Aging Male*. 2008. Vol. 11, N 2. P. 57-61.
57. Amano T, Imao T, Takemae K, Iwamoto T, Nakanome M. Testosterone replacement therapy by testosterone ointment relieves lower urinary tract symptoms in late onset hypogonadism patients. // *Aging Male*. 2010. Vol. 13, N 4. P. 242-246.
58. Vignozzi L, Morelli A, Sarchielli E, Comeglio P, Filippi S, Cellai I, Maneschi E, Serni S, Gacci M, Carini M, Piccinni MP, Saad F, Adorini L, Vannelli GB, Maggi M. Testosterone protects from metabolic syndrome-associated prostate inflammation: an experimental study in rabbit. // *J Endocrinol*. 2012. Vol. 212, N 1. P. 71-84.
59. Shigehara K, Namiki M. Late-onset hypogonadism syndrome and lower urinary tract symptoms. // *Korean J Urol*. 2011. Vol. 52, N 10. P. 657-663.
60. Nicholson TM, Ricke WA. Androgens and estrogens in benign prostatic hyperplasia: past, present and future. // *Differentiation*. 2011. Vol. 82, N 4-5. P. 184-199.
61. Тюзиков И.А., Мартов А.Г., Греков Е.А. Взаимосвязь компонентов метаболического синдрома и гормональных нарушений в патогенезе заболеваний предстательной железы (обзор литературы). // *Экспериментальная и клиническая урология*. 2012. N 3. С. 39-46.
62. Калинин С.Ю., Тюзиков И.А., Греков Е.А., Ворслов Л.О., Фомин А.М., Тишова Ю.А. Метаболический синдром и доброкачественная гиперплазия предстательной железы: единство патофизиологических механизмов и новые перспективы патогенетической терапии. // *Consilium Medicum*. 2012. N 7. С. 19-24.
63. Калинин С.Ю., Тюзиков И.А., Ворслов Л.О., Фомин А.М., Тишова Ю.А., Греков Е.А. Бессимптомная доброкачественная гиперплазия предстательной железы: лечить или не лечить? // *Эффективная фармакотерапия. Урология*. 2012. N 4. С. 20-22.
64. Калинин С.Ю., Тюзиков И.А., Греков Е.А., Ворслов Л.О., Фомин А.М., Тишова Ю.А. Комбинированная терапия андрогенами и ингибиторами 5 $\alpha$ -редуктазы в лечении пациентов ДГПЖ с возрастным гипогонадизмом: целесообразность, эффективность и безопасность. // *Consilium Medicum*. 2012. N 7. С. 10-18.
65. Kalinchenko S.Y., Tishova Y.A., Mskhalaya G.J., Gooren L.J., Giltay E.J., Saad F. Effects of testosterone supplementation on markers of the metabolic syndrome and inflammation in hypogonadal men with the metabolic syndrome: the double-blinded placebo-controlled Moscow study. // *Clin. Endocrinol. (Oxf)*. 2010. Vol. 73, N 5. P. 602-612.
66. Балан В.Е., Анкирская А.С., Есесидзе З.Т., Муравьева В.В. Патогенез атрофического цистoureтрита и различные виды недержания мочи у женщин в климактерии. // *Consilium Medicum*. 2001. T.3, N 7. С. 326-331.
67. Тумилович Л.Г., Геворкян М.А. Справочник гинеколога-эндокринолога. М.: Практическая медицина, 2010. 208 с.
68. Калинин С.Ю., Апетов С.С. Роль андрогенов у женщин: что мы знаем? // *Лечащий врач*. 2010. N 8. С. 78-83.
69. Калинин С.Ю., Апетов С.С. Индивидуализация выбора заместительной гормональной терапии с учетом разных типов климактерических расстройств (с преимущественным дефицитом эстрогенов и андрогенов, по смешанному типу). // *Consilium Medicum*. 2012. T. 14, N 6. С. 80-84.
70. Panzer C, Guay A. Testosterone replacement therapy in naturally and surgically menopausal women. // *J Sex Med*. 2009. Vol. 6, N 1. P. 8-18.
71. Davison S L, Bell R, Donath S, Montalto JG, Davis SR. Androgen levels in adult females: Changes with age, menopause, and oophorectomy. // *J Clin Endocrinol Metab*. 2005. Vol. 90, N 7. P. 3847-3853.
72. Azziz R, Nestler JE, Dewailly D. Androgen excess disorders in women. Second Edition. Humana Press, 2007.
73. Diamanti-Kandarakis E, Mitrakou A, Hennes MM, Platanissiotis D, Kaklas N, Spina J, Georgiadou E, Hoffmann RG, Kissebah AH, Raptis S. Insulin sensitivity and antiandrogenic therapy in women with polycystic ovary syndrome. // *Metabolism*, 1995. Vol. 44, N 4. P. 525-531.
74. Lasco A, Cucinotta D, Gigante A, Denuzzo G, Pedulla M, Trifiletti A, Frisina N. No changes of peripheral insulin resistance in polycystic ovary syndrome after long-term reduction of endogenous androgens with leuprolide. // *Eur J Endocrinol*. 1995. Vol. 133, N 6. P. 718-722.
75. Sherwin BB. Use of combined estrogen-androgen preparations in the postmenopause: evidence from clinical studies. // *Int J Fertil Womens Med*. 1998. Vol. 43, N 2. P. 98-103.
76. Guay AT. Decreased testosterone in regularly menstruating women with decreased libido: a clinical observation. // *J Sex Marital Ther*. 2001. Vol. 27, N 5. P. 513-519.
77. Braunstein G D, Sundwall DA, Katz M, Shifren JL, Buster JE, Simon JA, Bachman G, Aguirre OA, Lucas JD, Rodenberg C, Buch A, Watts NB. Safety and efficacy of a testosterone patch for the treatment of hypoactive sexual desire disorder in surgically menopausal women: randomized placebo-controlled trial. // *Arch Intern Med*. 2005. Vol. 165, N 14. P. 1582-1589.
78. Davis SR, Bouchard C, Kroll R, Moufargue A, Von Schoultz B. The effect of a testosterone transdermal system on hypoactive sexual desire disorder in postmenopausal women not receiving systemic estrogen therapy, the aphrodite study. // *82-nd Annual Meeting of the Endocrine Society*; Boston USA, 2006.
79. Nathorst-Boos J, Floter A, Jarcander-Rollf M, Carlström K, Schoultz Bv. Treatment with percutaneous testosterone gel in postmenopausal women with decreased libido-effects on sexuality and psychological well-being. // *Maturitas*. 2006. Vol. 53, N 1. P. 11-18.
80. Shifren JL, Braunstein GD, Simon JA, Casson PR, Buster JE, Redmond GP, Burki RE, Ginsburg ES, Rosen RC, Leiblum SR, Caramelli KE, Mazer NA. Transdermal Testosterone Treatment in Women with Impaired Sexual Function after Oophorectomy. // *N Engl J Med*. 2000. Vol. 343, N 10. P. 682-688.
81. Sahinkanat T, Ozturk E, Ozkan Y, Coskun A, Ekerbicer H. The relationship between serum testosterone levels and bladder storage symptoms in a female population with polycystic ovary syndrome. // *Arch Gynecol Obstet*. 2011. Vol. 284, N 4. P. 879-884.
82. Pessina MA, Hoyt RF Jr, Goldstein I, Traish AM. Differential effects of estradiol, progesterone, and testosterone on vaginal structural integrity. // *Endocrinology*. 2006. Vol. 147, N 1. P. 61-69.
83. Traish AM, Kim SW, Stancovic M, Goldstein I, Kim NN. Testosterone increase blood flow and expression of androgen and estrogen receptors in the rat vagina. // *J Sex Med*. 2007. Vol. 4, N 3. P. 609-619.
84. Worboys S, Kostopoulos D, Teede H, McGrath B, Davis S. Evidence that parenteral testosterone therapy may improve endothelium-dependent and endothelium-independent vasodilatation in postmenopausal women already receiving estrogen. // *J Clin Endocr Met*. 2001. Vol. 86, N 1. P. 158-161.
85. Musicki B, Liu T, Lagoda GA, Bivalacqua TJ, Strong TD., Burnett AL. Endothelial nitric oxide synthase regulation in female genital tract structures. // *J Sex Med*, 2009. Vol. 6, Suppl 3. P. 247-253.
86. Тихомиров А.Л., Олейник Ч.Г. Урогенитальные расстройства в постменопаузе и заместительная гормонотерапия. // *Акушерство, гинекология, репродуктология*. 2010. N 317, тематический номер, лекция.
87. Sylvestre C, Buckett' W. Is there a role for androgens in premenopausal women? // In: Tularidi T, Gelfand M.[eds.]. *Androgens and reproductive aging*. London: Taylor & Francis; 2006. P. 93-97.
88. Witherby S. Efficacy and safety of topical testosterone for atrophic vaginitis in breast cancer patients on aromatase inhibitors: a pilot study. // *Breast Cancer Res Treat*. 2007. Vol. 106, Iss. 1 Suppl. Abstract 6086.
89. Melisko M, Rugo H, DeLuca A, Park J, Moasser M, Goldmen M. A phase II study of vaginal testosterone cream vs Estring for vaginal dryness or decreased libido in woman with early stage breast cancer treated with aromatase inhibitors. // *Cancer Res*. 2009. Vol. 69, N 24, Suppl. 3. P. 5038.
90. Witherby S, Johnson J, Demers L, Mount Sh, Littenberg B, Maclean ChD, Wood M, Muss H. Topical testosterone for breast cancer patients with vaginal atrophy related to aromatase inhibitors: a phase I/II study. // *Oncologist*, 2011. Vol. 16, N 12. P. 424.
91. Panjari M, Davis SR. Vaginal DHEA to treat menopause related atrophy: a review of the evidence. // *Maturitas*. 2011. Vol. 70, N 1. P. 22-25.
92. Maia H, Casoy J, Valente J. Testosterone replacement therapy in climacteric: benefits beyond sexuality. // *Gynecol. Endocrinol*. 2009. Vol. 25, N 1. P. 12-20.
93. Mammadov R, Simsir A, Tuglu I, Evren V, Gurer E, Özyurt C. The effect of testosterone treatment on urodynamic findings and histopathomorphology of pelvic floor muscles in female rats with experimentally induced stress urinary incontinence. // *Int Urol Nephrol*. 2011. Vol. 43, N 4. P.1003-1008.
94. Cayan F, Tek M, Balli E, Oztuna S, Karazindiyanoğlu S, Cayan S. The effect of testosterone alone and testosterone + estradiol therapy on bladder functions and smooth muscle/collagen content in surgically menopause induced rats. // *Maturitas*. 2008. Vol. 60, N 3-4. P. 248-252.
95. Kokot-Kierepa M, Bartuzi A, Kulik-Rechberger B, Rechberger T. Local estrogen therapy-clinical implications-2012 update. // *Ginekol Pol*. 2012. Vol. 83, N 10. P. 772-777.
96. Nappi RE, Davis SR. The use of hormone therapy for the maintenance of urogynecological and sexual health post WHI. // *Climacteric*. 2012. Vol. 15, N 3. P. 267-274.
97. Ishikawa T, Harada T, Kubota T, Aso T. Testosterone inhibits matrix metalloproteinase-1 production in human endometrial stroma cells in vitro. // *Reproduction*. 2007. Vol. 133, N 6. P. 1233-1239.
98. Alperin M, Moalli PA. Remodeling of vaginal connective tissue in patients with prolapse. // *Curr Opin Obstet Gynecol*. 2006. Vol. 18, N 5. P. 544-550.
99. Калинин С.Ю. Применение андрогенов у женщин в климактерическом периоде. // *Лечащий врач*. 2009. N 3. С. 28-30.
100. Калинин С.Ю., Апетов С.С., Греков Е.А., Тишова Ю.А. Влияние женской андрогенной недостаточности и ее коррекции на нарушения мочеиспускания у женщин в постменопаузе. // *Лечащий врач*. 2012. N 3. С. 20-22.

# Отдельные аспекты эффективности и безопасности применения силденафила цитрата в урологической практике

## Certain aspects of the efficiency and safety of sildenafil citrate in urological practice

*E.A. Efremov, S.S. Krasnyak*

The phosphodiesterase type 5 inhibitors are first-line treatment for the most types of erectile dysfunction. Sildenafil citrate is the first and the most studied member of PDE5 inhibitors. However, research on the effectiveness and safety of sildenafil in separate groups of patients and continuing to this day. Such high interest to this drug caused by large heterogeneity of patients population taking sildenafil. This article discusses aspects of the effectiveness of sildenafil in patients with chronic renal failure treated with chronic hemodialysis, and in patients who had undergone radical prostatectomy. These groups need to be further studied because they have objective reasons for decreased effectiveness of sildenafil. In addition, sildenafil is taking by increasing number of young and middle-aged men. Fertility issues might be crucial for them. At the same time we should not forget about the patients of older age groups, so the problem of the safety of sildenafil in patients with cardiovascular diseases is also important. Our analysis of the published data shows that sildenafil is an effective and safe drug that for treating erectile dysfunction in the groups of patients mentioned above. This is true both for original drug and generics.

*Е.А. Ефремов, С.С. Красняк*  
ФГБУ «НИИ урологии» Минздрава России

**И**стория применения ингибиторов фосфодиэстеразы-5 в фармакотерапии эректильной дисфункции (ЭГ) началась 27 марта 1998 года, после того как Управление по контролю за качеством пищевых продуктов и лекарственных средств министерства здравоохранения, просвещения и социального обеспечения США (более известное как FDA) одобрило для клинического применения у пациентов с ЭГ силденафила цитрата. Это лекарственное средство произвело настоящую революцию в лечении нарушений эрекции, которое до этого заключалось либо в назначении малоэффективных афродизиаков, либо в использовании небезопасных интракавернозных инъекций, либо в проведении операции фаллоэндопротезирования [1].

В 2010 году продажи силденафила в России составили \$117 млн., а мировые продажи достигли \$ 2 млрд [2].

Силденафил был разработан в качестве избирательного ингибитора активности фермента фосфодиэстеразы-5 (PDE5), осуществляющего инактивирование циклического гуанозинмонофосфата (цГМФ). Исходно предполагалось, что ингибиторы этой изоформы фермента могут оказывать положительное действие при ишемической болезни сердца, опосредуя расслабление гладкой мускулатуры сосудов, что наблюдалось в эксперименте. Однако данный препарат оказался неэффективным с этих позиций уже в клинических испытаниях I фазы. Вместе с тем, некоторые получавшие его пациенты-мужчины отметили повышение частоты эрекции и улучшение их качества. Препарат был изучен в этом направлении, данные подтвердились и силденафил получил медицинское применение.

Силденафил обеспечивает повышение концентрации цГМФ в гладкомы-

шечных клетках кавернозного тела полового члена, что, в свою очередь, приводит к росту уровня оксида азота II (NO) в этих клетках и, как следствие, к ослаблению данных клеток [3].

По результатам двойного слепого, плацебо-контролируемого исследования длительности действия силденафила, частота положительного ответа через 12 часов после приема препарата составила 45%, несмотря на то, что время полувыведения ( $T_{1/2}$ ) силденафила составляет 3–5 ч, а его метаболита — около 4 ч. Это объясняется тем, что время полувыведения не обязательно непосредственно коррелирует с продолжительностью действия [4].

## ЭФФЕКТИВНОСТЬ СИЛДЕНАФИЛА У ОТДЕЛЬНЫХ ГРУПП ПАЦИЕНТОВ

### *Применение силденафила у больных с хронической почечной недостаточностью*

Силденафил показал высокую эффективность у пациентов с эректильной дисфункцией, находящихся на хроническом гемодиализе. Проведенное рандомизированное, двойное-слепое, плацебо-контролируемое исследование показало, что у данной группы пациентов силденафил значительно увеличивал количество баллов по шкале ПЕФ-5 [5].

Многие практикующие нефрологи считают силденафил препаратом первого выбора в лечении ЭД у больных хронической почечной недостаточностью. В нескольких исследованиях установлены эффективность и хорошая переносимость препарата у этой группы больных. Paul HR. et al. [6] показали, что силденафил (50 мг по потребности в течение 3 недель) вызывал увеличение удовлетворения от сексуальной функции и ее улучшение на 60% у 9 мужчин с ЭД, получавших лечение

программным диализом. Значительное увеличение частоты половых актов и стойкой эрекции ( $p=0,006$ ) было отмечено также у 14 мужчин на диализе, которые получали силденафил в течение, по крайней мере, 4 недель.

Несмотря на то, что клиренс силденафила снижается, а максимальная концентрация в плазме повышается у больных тяжелой почечной недостаточностью (клиренс креатинина менее 30 мл/мин), результаты исследования у мужчин с терминальной стадией почечной недостаточности, получавших лечение диализом, свидетельствуют о том, что препарат не удаляется при гемодиализе (менее 1% дозы). Переносимость силденафила у этой группы больных была в целом, хорошей. Были зарегистрированы только легкие или умеренно выраженные нежелательные явления. Силденафил не повышал риск гипотонии (снижение систолического АД более чем на 40 мм рт. ст., систолическое АД <100 мм рт. ст. или диастолическое АД <40 мм рт. ст.) во время диализа. Число таких эпизодов не менялось в случае приема силденафила за 2 ч до или после диализа [7].

#### **Применение силденафила после радикальной простатэктомии**

Наиболее эффективным методом лечения локализованного рака предстательной железы – это радикальная простатэктомия. Наряду с недержанием мочи, самым распространенным осложнением данного вмешательства является эректильная дисфункция. У большинства (82,3%) пациентов после радикальной простатэктомии отмечается эректильная дисфункция той или иной степени выраженности. Наиболее значимыми прогностическими факторами восстановления эректильной функции после радикальной простатэктомии является билатеральное сохранение сосудисто-нервных пучков и отсутствие эректильных расстройств до проведения оперативного лечения [7].

Ни для кого не секрет, что многие урологи единственным действенным методом лечения эректильной дисфункции после радикальной простатэктомии считают фаллоэндопротезирование. Однако, на наш взгляд, подобный подход является излишне агрессивным.

Систематический анализ исследований, посвященных лечению послеоперационной эректильной дисфункции при

помощи силденафила цитрата, показал эффективность силденафила в диапазоне 14%-53%. При этом критерием эффективности считалось не просто улучшение эректильной функции, а достижение той степени эрекции, которая достаточна для успешного полового акта. Комбинированная оценка положительного ответа была равна 35% (95% доверительный интервал [ДИ], 24%-48%). Кроме того имеются убедительные доказательства более низкой эффективности силденафила при классической методике операции (диапазон, 0%-15%) по сравнению с нерво-сберегающей методикой (диапазон 35% – 75%, комбинированное отношение шансов [ОШ] = 12,1; 95% ДИ 5.5-26.6) [8].

В послеоперационном периоде для пациентов, страдающих эректильной дисфункцией, препаратами первой линии являются современные ингибиторы фосфодиэстеразы 5-го типа (в том числе силденафила цитрат), а наиболее целесообразный период их применения – в ранние сроки от 1 до 12 месяцев после проведения оперативного вмешательства.

### **ОТДЕЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ БЕЗОПАСНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ СИЛДЕНАФИЛА В КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ**

#### **Влияние силденафила на сперматогенез**

По приблизительным оценкам число пациентов с эректильной дисфункцией достигло 400 миллионов человек. Известно, что только 25,4% пациентов с эректильной дисфункцией получают какое-либо лечение. Из них в 75,2% случаев назначаются ингибиторы фосфодиэстеразы 5 типа, 30,6% пациентов получают андроген-заместительную терапию и 2% используют терапию простагландинами [10].

Влияние иФДЭ-5 на параметры спермы как *in vivo* так и *in vitro* было предметом пристального интереса ученых ещё в начале 90-х годов XX века. Широко обсуждалось стимулирующее воздействие иФДЭ-5 на подвижность сперматозоидов, что могло быть обусловлено связью между внутриклеточным уровнем цитозольных нуклеотидов и способностью сперматозоидов к движению [11].

Mostafa T.C. et al. в своей работе продемонстрировали стимулирующий эффект силденафила на подвижность сперматозоидов, зависящий от концентрации препарата [12]. Lefievre I.C. et al. также ис-

следовали влияние силденафила на функцию сперматозоида. Авторы показали, что этот препарат стимулирует подвижность сперматозоидов [13]. Учитывая доказанный высокий уровень безопасности и уже имеющийся немалый опыт применения этих препаратов, большое количество исследований начало проводиться *in vivo* на волонтерах. В 2000 году Aversa A. et al. опубликовали работу, в которой привели результаты двойных слепых, плацебо-контролируемых, перекрестных исследований. В работе принимали участие 20 мужчин, которые получали силденафил или плацебо. В ходе исследований авторами не было обнаружено каких-либо значимых различий между плацебо и силденафилом по влиянию на средние показатели количества сперматозоидов, их подвижность и процент патологических сперматозоидов между двумя группами [14].

В открытых пилотных исследованиях 2004 года Jannini E.A. et al. изучали эффект силденафила в дозировке 50 мг. В работе принимала участие группа сексуально здоровых мужчин, задействованных в программе искусственного оплодотворения. Авторы не увидели влияния силденафила на подвижность сперматозоидов, их концентрацию или их общее количество в эякуляте. Ученые показали отсутствие изменений в нелинейном прогрессивном движении сперматозоидов, однако значительно увеличилось линейное прогрессивное движение сперматозоидов после приема силденафила. Авторы заметили положительное влияние силденафила на количество сперматозоидов и их подвижность в цервикальной слизи. В работе были даны рекомендации использовать силденафил перед сдачей спермы. Авторы предположили, что использование силденафила играет роль в уменьшении стресса, связанного с необходимой эякуляцией, в увеличении сексуального удовлетворения и, таким образом, последующего увеличения числа сперматозоидов хорошего качества в эякуляте [15].

Воздействие силденафила на качество сперматозоидов и мужские гонады было целью исследования, проводимого Kanakas N. et al. [16]. Три образца спермы были собраны от каждого бесплодного мужчины с олигозооспермией до и после лечения силденафилом. Авторы оценивали общее

количество сперматозоидов, процентное соотношение подвижных сперматозоидов, а также количество сперматозоидов с нормальной морфологией во всех образцах. Ученые обнаружили, что среднее значение общего количества сперматозоидов и процентного соотношения подвижных сперматозоидов было значительно увеличено в образцах спермы, полученных после приема силденафила, в сравнении с образцами, где силденафил не использовался. Также авторы пришли к выводу, что после назначения силденафила из-за повышенной сексуальной стимуляции происходит увеличение секреторной функции предстательной железы, что в свою очередь ведет к увеличению подвижности сперматозоидов. Этот вывод также перекликается с исследованием, проведенным Sofikitis N. et al., в котором было продемонстрировано, что дисфункция предстательной железы вследствие инфекционного поражения нарушает мужскую потенциальную способность к оплодотворению [17].

В ФГБУ «НИИ урологии» Министерства здравоохранения РФ было выполнено исследование влияния ингибиторов ФДЭ-5 на сперматогенез. В экспериментальной части исследования *in vitro* было показано резкое увеличение общей подвижности сперматозоидов (А+В) при экспозиции с силденафилом в концентрации 25 нг/мл ( $p < 0.001$ ) и тенденция к угнетению общей подвижности (А+В) при концентрации 250 нг/мл ( $p = 0.09$ ). Это может свидетельствовать о наличии стимулирующего влияния на сперматогенез и созревание сперматозоидов при применении силденафила в низкой дозировке [18].

Анализ гистологических данных полученных на крысах, проведенный в рамках данной работы показал, что силденафил не оказывает отрицательного воздействия на клетки сперматогенного эпителия [19].

#### **Безопасность применения силденафила у пациентов с сопутствующими сердечно-сосудистыми заболеваниями**

В предыдущем разделе шла речь о пациентах среднего и молодого возраста. Но большая часть мужчин, принимающих препараты силденафила – это мужчины зрелого и пожилого возраста, и для них вопросы безопасности со стороны сер-

дечно-сосудистой системы крайне важны.

Более того, некоторые исследования показывают, что силденафил оказывает благоприятные плейотропные эффекты при различных заболеваниях, включая ишемическую болезнь сердца, артериальную гипертензию, сердечную недостаточность, сахарный диабет [20].

Силденафил расслабляет гладкую мускулатуру сосудов, что приводит к незначительному снижению артериального давления, которого, однако, недостаточно для стимулирования рефлекторного увеличения частоты сердечных сокращений. Это снижение артериального давления одинаково для здоровых мужчин и мужчин с ишемической болезнью сердца (ИБС), или принимающих антигипертензивные препараты. Силденафил не влияет на силу сердечных сокращений, и состояние сердечной мышцы остается неизменным. Силденафил незначительно расширяет коронарные артерии, не увеличивая риск развития желудочковой аритмии. Во время физической нагрузки и в период восстановления силденафил не вызывает клинически значимых изменений гемодинамики у мужчин с ишемической болезнью сердца, и не оказывает отрицательного влияния на потребление кислорода кардиомиоцитами, степень ишемии, или толерантность к физической нагрузке. Данные клинических испытаний с более чем 13 000 пациентами, 7 лет международных постмаркетинговых данных и наблюдательных исследований с участием более 28 000 мужчин в Соединенном Королевстве и 3 813 мужчин в Европейском Союзе показывают, что не существует каких либо сердечно-сосудистых осложнений, в тех случаях, когда силденафил используется в соответствии с инструкцией по применению [21]. Силденафил также не увеличивает риск серьезных сердечно-сосудистых событий, таких как инфаркт миокарда или внезапная сердечная смерть. Однако, поскольку безопасность силденафила не была установлена у больных с недавно перенесенным инфарктом миокарда, артериальной гипотонией или неконтролируемой артериальной гипертензией, врач уролог/андролог должен проконсультироваться с кардиологом, перед тем, как назначать силденафил этим пациентам. Среди мужчин с эректильной дисфункцией без сердечно-сосудистых заболеваний, получавших силденафил, профиль нежелательных

явлений в целом такой же, как и у мужчин с сопутствующими сердечно-сосудистыми заболеваниями, и у получавших антигипертензивную терапию (независимо от дозировки или класса препарата). В контролируемом исследовании взаимодействия силденафила и амлодипина, среднее дополнительное снижение артериального давления в покое составило 8 мм рт.ст. для систолического АД и 7 мм рт.ст. – для диастолического. Силденафил следует использовать с осторожностью у пациентов, принимающих  $\alpha$ -адреноблокаторы, потому что их совместное введение может привести к симптоматической гипотензии у некоторых людей [22]. Кроме того, ввиду отсутствия информации о взаимодействии с комбинированными  $\alpha/\beta$ -блокаторами, такими как карведилол и лабеталол, к назначению силденафила таким пациентам необходимо также подходить с осторожностью. Силденафил усиливает гипотензивное действие нитратов и его назначение пациентам, которые используют органические нитраты в любой форме, постоянно или с перерывами, противопоказано. При назначении силденафила врачи должны тщательно рассмотреть вопрос о целесообразности сексуальной активности у пациентов с сопутствующими сердечно-сосудистыми заболеваниями. Поскольку в этом случае сексуальная активность может повлиять отрицательно на состояние сердечно-сосудистой системы. Ведение данной группы пациентов подробно описано в рекомендациях Третьего принстонского консенсуса [23].

В настоящее время на российском рынке помимо оригинального препарата силденафила имеется дженерик «Динамико», производимый компанией «ТЕВА». Результаты проведенных исследований показывают, что эффективность и безопасность «Динамико» сравнима с таковой у оригинального препарата. В исследованиях был отмечен существенное положительное влияние на эректильную составляющую сексуальной функции и все компоненты общей удовлетворенности половой сферой, что положительно сказалось на качестве жизни пациентов, принимавших «Динамико» [24]. Более того, профиль безопасности препарата «Динамико» показывает, что частота таких побочных эффектов как головная боль и гиперемия кожных покровов оказалась даже ниже, по сравнению с оригинальным препаратом [25]. ■

**Резюме:**

Препаратами первого выбора при лечении большинства форм эректильной дисфункции являются ингибиторы фосфодиэстеразы 5 типа. Самым первым и самым изученным представителем ингибиторов ФДЭ5 является силденафила цитрат. Вместе с тем, исследования эффективности и безопасности применения силденафила у отдельных групп пациентов продолжаются и по настоящее время. Такой высокий интерес к данному препарату обусловлен большой гетерогенностью популяции пациентов, принимающих силденафил. В данной статье рассматриваются аспекты эффективности силденафила у пациентов, страдающих хронической почечной недостаточностью, которые находятся на хроническом гемодиализе, а также у пациентов, перенесших радикальную простатэктомию. Эти группы нуждаются в дополнительном изучении, поскольку у них имеются объективные предпосылки к снижению уровня эффективности силденафила.

Помимо этого, силденафил принимает все большее количество мужчин среднего и молодого возраста, для которых актуален вопрос фертильности. Поэтому в данной статье нами освещены вопросы влияния силденафила на сперматогенез. В то же время нельзя забывать и о пациентах старших возрастных групп, поэтому крайне актуальной является проблема безопасности применения силденафила у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями.

Анализ литературных данных показывает, что силденафил является эффективным и безопасным препаратом, устраняющим эректильную дисфункцию у перечисленных выше групп пациентов. Это справедливо как в отношении оригинального препарата, так и в отношении дженериков.

**Ключевые слова:** эректильная дисфункция, ингибиторы ФДЭ5, безопасность, эффективность.

**Key words:** erectile dysfunction, PDE5 inhibitors, safety, efficiency.

**ЛИТЕРАТУРА**

1. Алякринский О. Голубая таблетка, которая потрясла мир (Виагра: 10 лет успеха). М., 2008. 120 с.
2. Только Виагра. Данные сайта gazeta.ru. 28.09.2011 URL: <http://www.gazeta.ru/business/2011/09/28/3783286.shtml>
3. Boswell-Smith V, Spina D, Page CP. Phosphodiesterase inhibitors // Br J Pharmacol. 2006. Vol. 147, Suppl. 1. P. 252–257
4. Gingell C, Sultana SR, Wulff MB, Gopi-Attee S. Duration of action of sildenafil citrate in men with erectile dysfunction // J Sex Med. 2004. Vol. 1, N 2. P. 179–184
5. Ghafari A, Farshid B, Afshari AT, Sepehrvand N, Rikhtegar E, Ghasemi K, Hatami S. Sildenafil citrate can improve erectile dysfunction among chronic hemodialysis patients. // Indian J Nephrol. 2010. Vol. 20, N 3. P. 142–145.
6. Paul HR, McLeish D, Rao TKS, Friedman EA. Initial experience with sildenafil for erectile dysfunction in maintenance hemodialysis (MD) patients. // J Am Soc Nephrol. 1999. Vol. 11. P. 222A
7. Sadovsky R, Miller T, Moskowitz M, Hackett G. Three-year update of sildenafil citrate (Viagra) efficacy and safety. // Int J Clin Pract. 2001. Vol. 55, N 2. P. 115–128.
8. Ефремов Е.А., Хомерики Г.Г., Мельник Я.И., Симаков В.В. Эректильная дисфункция при раке предстательной железы. // Вестник РНЦПР МЗ РФ. 2011. N 11. URL: [http://vestnik.rncpr.ru/vestnik/v11/papers/efr2\\_v11.htm](http://vestnik.rncpr.ru/vestnik/v11/papers/efr2_v11.htm)
9. Montorsi F, McCullough A. Efficacy of sildenafil citrate in men with erectile dysfunction following radical prostatectomy: a systematic review of clinical data. // J Sex Med. 2005. Vol. 2, N 5. P. 658–667.
10. Cakir O., The frequencies and characteristics of men receiving medical intervention for erectile dysfunction: Analysis of 6.2 million patients. // 28-th Annual EAU congress, 15–19 March, 2013. Milan. Italy, abst. N 126.
11. Fisch JD, Behr B, Conti M. Enhancement of motility and acrosome reaction in human spermatozoa: differential activation by type-specific phosphodiesterase inhibitors // Hum Reprod. 1998. Vol. 13. № 5. P. 1248–1254.
12. Mostafa T. In vitro sildenafil citrate use as a sperm motility stimulant // Fertil Steril. 2007. Vol. 88, N 4. P. 994–996.
13. Lefievre L, De Lamirande E, Gagnon C. The cyclic GMP-specific phosphodiesterase inhibitor, sildenafil, stimulates human sperm motility and capacitation but not acrosome reaction // J Androl. 2000. Vol. 21, N 6. P. 929–937.
14. Aversa A, Mazzilli F, Rossi T, Delfino M, Isidori AM, Fabbri A. Effects of sildenafil (Viagra) administration on seminal parameters and post-ejaculatory refractory time in normal males. // Hum Reprod. 2000. Vol. 15, N 1. P. 131–134.
15. Jannini EA, Lombardo F, Salacone P, Gandini L, Lenzi A. Treatment of sexual dysfunctions secondary to male infertility with sildenafil citrate. // Fertil Steril. 2004. Vol. 81, № 3. P. 705–707.
16. Sofikitis N, Takenaka M, Kanakas N, Papadopoulos H, Yamamoto Y, Drakakis P, Miyagawa I. Effects of cotinine on sperm motility, membrane function, and fertilizing capacity in vitro. // Urol Res. 2000. Vol. 28, № 6. P. 370–375.
17. Sofikitis N, Miyagawa I. Secretory dysfunction of the male accessory genital glands due to prostatic infections and fertility: a selected review of literature. // Jp J Fertil Steril. 1991. Vol. 36. P. 690–699.
18. Куликов А.О., Луговской А.С., Кирпатовский В.И., Ефремов Г.Д., Ефремов Е.А., Раднаев Л.Г., Красняк С.С. Сравнительная морфологическая оценка сперматогенеза крыс после курсового воздействия ингибиторами фосфодиэстеразы 5-го типа. // Экспериментальная и клиническая урология. 2013. N 2. С. 26–29.
19. Куликов А.О. Влияние ингибиторов фосфодиэстеразы 5-го типа на сперматогенез: Дисс. ... канд. мед. наук. Москва. 2013. 178 с.
20. Chrysant SG, Chrysant GS. The pleiotropic effects of phosphodiesterase 5 inhibitors on function and safety in patients with cardiovascular disease and hypertension. // J Clin Hypertens (Greenwich). 2012. Vol. 14, N 9. P. 644–649.
21. Jackson G, Montorsi P, Cheitlin MD. Cardiovascular safety of sildenafil citrate (Viagra): an updated perspective. // Urol. 2006. Vol. 68, N 3, Suppl. P. 47–60.
22. Aboutabl ME, Raafat M, Maklad YA, Kenawy SA, El Din AG. Sildenafil augments the beneficial hemodynamic and histopathological effects of amlodipine in nitric oxide-deficient hypertensive rats: role of nitric oxide-cyclic GMP pathway. // Pharmacol Res. 2008. Vol. 57, N 6. P. 456–463.
23. Nehra A, Jackson G, Miner M, Billups KL, Burnett A, Buvat J, Carson C, Cunningham G, Ganz P, Goldstein I, Guay A, Hackett G, Kloner R, Kostis J, Montorsi P, Ramsey P, Rosen R, Sadovsky R, Seftel A, Shabsigh R, Vlachopoulos C, Wu F. The Princeton III Consensus Recommendations for the Management of Erectile Dysfunction and Cardiovascular Disease. // Mayo Clin Proc. 2012. Vol. 87, N 8. P. 766–778.
24. Камалов А.А., Осмоловский Б.Е., Охоботов Д.А., Ходырева Л.А., Тахирзаде Т.Б., Тахирзаде А.М., Геворкян А.Р. Комбинированное лечение больных эректильной дисфункцией, страдающих расстройствами мочеиспускания. // Урология. 2013. N 3. С. 29–33
25. Тевлин К.П., Брук Ю.Ф. Вопросы выбора ингибиторов ФДЭ-5: эффективность и безопасность. // Экспериментальная и клиническая урология. 2013. N 2. С. 46–50.

# ДИНАМИКА МУЖСКОЙ СИЛЫ

**ДИНАМИКО** – препарат для лечения эректильной дисфункции (ЭД) у мужчин.

Международное непатентованное название – силденафил, наиболее изученный из препаратов ингибиторов фосфодиэстеразы 5-го типа (ФДЭ5).

**ДИНАМИКО** – «ГОЛУБАЯ ТАБЛЕТКА» силденафила с модифицированным составом<sup>1</sup>!



## Минимум побочных эффектов<sup>2</sup>

В результате практики применения Динамико было установлено, что препарат вызывает минимальное количество побочных эффектов.



## Отсутствие доказательств привыкания к силденафилу

Исследования показывают, что нет доказательств того, что у мужчин с ЭД развивается физическая зависимость к силденафилу.

Психологическая зависимость к силденафилу развивается в 0,15% случаев.



## Дозировка и стоимость

Представлен в трех дозировках:

25 мг, 50 мг, 100 мг. Препарат доступен для большинства покупателей:

цена 1 таблетки (100 мг) составляет 220-300 руб. Препарат отпускается по рецепту.



## Удовлетворение и удовольствие

Согласно данным, полученным в результате изучения мужского мнения о проблеме эректильной дисфункции, самым важным для них остается желание сделать свою женщину счастливой.

**Препарат Динамико может им в этом помочь!**



<sup>1</sup> По сравнению с оригинальным препаратом силденафила: вспомогательные вещества, инструкция по медицинскому применению РУ ЛП-000129 от 11.01.11

<sup>2</sup> А.А. Камалов, Б.Е. Осмоловский и др. // Урология, 2013

<sup>3</sup> F. Giuliano, G. Jackson et al// The International Journal of Clinical Practice, 2010

<sup>4</sup> Исследование использования средств от эректильной дисфункции среди потребителей категории лекарственных препаратов, агентство Trench, 2 кв 2012 г.

TEVA

Мы делаем  
здоровье  
доступным  
во всем мире

Информация предоставлена ООО «Тева»:  
119049 Москва, ул. Шаболовка, д.10, корп. 2.  
тел. +7(495)6642234, факс +7(495)6442235/36

ВОЗМОЖНЫ ПОБОЧНЫЕ ДЕЙСТВИЯ. НЕОБХОДИМО ОЗНАКОМИТЬСЯ С ИНСТРУКЦИЕЙ.

# Современный взгляд на связь эректильной дисфункции и сердечно-сосудистых заболеваний

**Modern views on the relationship between erectile dysfunction and cardiovascular diseases**

*O.I. Apolikhin, S.S. Krasnyak*

Cardiovascular disease is the leading cause of death in the male population all over the world. Therefore the search for ways of early diagnosis and primary prevention of cardiovascular disease is a top priority for many academic institutions. At the same time, erectile dysfunction – is one of the most common problems among men of middle-aged and elderly. Common risk factors (such as smoking, poor diet, lack of physical activity, etc.) allow to say that erectile dysfunction and coronary heart disease have a common pathogenesis. Link between erectile dysfunction and cardiovascular disease (in particular coronary artery disease) caused by atherosclerosis leading role in the pathogenesis of both diseases. Modern research has reliably shown that erectile dysfunction starts 2-3 years before the appearance of symptoms of the cardiovascular system. This correlation is most expressed for males aged 40-49 years. From this point we can use erectile dysfunction as an early marker and a tool for primary prevention of ischemic myocardial damage. At the same time, the true pathogenetic mechanism of the relationship of these diseases is still unclear. This is shown by the data of pathological studies do not confirm the high prevalence of penile atherosclerosis in patients who died of a heart attack or stroke. Therefore, large prospective studies aimed at studying the pathogenetic relationship of these diseases is necessary.

*О.И. Аполихин, С.С. Красняк*  
ФГБУ «НИИ урологии» Минздрава России

**П**роблема сердечно-сосудистых заболеваний стоит очень остро. Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) являются основной причиной смерти в мире: ни по какой другой причине ежегодно не умирает столько людей, сколько от ССЗ. По данным Всемирной организации здравоохранения, в 2008 году от ССЗ умерло 17,3 миллиона человек, что составило 30% всех случаев смерти в мире. Из этого числа 7 254 тыс. человек умерло от ишемической болезни сердца и 6 152 тыс. человек – в результате инсульта [1]. Для ишемической болезни сердца стандартизованный показатель смертности в мире в 2008 году составлял 108,2 на 100 тыс. населения [2].

В Российской Федерации сердечно-сосудистые заболевания являются основной причиной инвалидизации и смертности. По данным Федеральной службы государственной статистики всего в 2010 году диагноз ишемической болезни сердца был зарегистрирован у 7 374,4 тыс. человек. При этом впервые диагноз ишемической болезни сердца в абсолютном выражении в 2000, 2009 и 2010 годах был установлен 421,7, 569,9 и 610,4 тысячам человек, соответственно. В пересчете на 100 тыс. человек в 2000, 2009 и 2010 гг. этот показатель составил соответственно 143,3, 140,2 и 134,0, соответственно. Смертность от ишемической болезни сердца в России в 2010 году составила 416,3 на 100 тыс. населения. В 2000 году аналогичный показатель составил 397,3 на 100 тыс. человек. За последние 17 лет этот показатель продолжал неуклонно расти (прирост составил 10,9%). За этот же период времени прирост стандартизованного показателя смертности от инфаркта миокарда составил 24,2% [2].

Смертность от заболеваний системы кровообращения в целом существенно различается в различных субъектах Российской Федерации. Так, при

общей смертности от болезней систем кровообращения в России, равной 805,9 на 100 тыс. населения, этот показатель для Псковской области составил 1305,5, а для Ямало-Ненецкого автономного округа – 223,6 на 100 тыс. населения. Показатели различаются в 5,8 раз [3]. Основной причиной такой разницы являются существенные географические и экономические различия между регионами. Не последнюю роль играют региональные программы диспансеризации населения и раннего выявления сердечно-сосудистых заболеваний.

На основании имеющихся статистических данных Федеральная служба государственной статистики составила прогноз численности мужского населения России до 2031 года. По среднему варианту прогноза численность мужского населения страны уменьшится с 65 676,1 тыс. человек до 64 327,7 тыс. (разница: – 1 348,4 тыс. мужчин). По низкому (неблагоприятному) варианту прогноза численность мужского населения России уменьшится на 7,7 млн. человек [4]. Столь удручающая картина, составленная официальными государственными структурами, обуславливает острую необходимость поиска инструментов, которые позволили бы стратифицировать население по группам в соответствии с риском развития сердечно-сосудистых заболеваний, в частности, ишемической болезни сердца.

Одним из таких предикторов может стать эректильная дисфункция. На первый взгляд связь между кавернозными телами полового члена и состоянием коронарных артерий отсутствует. Однако физиология эрекции такова, что ведущую роль в формировании адекватного ответа на сексуальную стимуляцию играют артерии, кровоснабжающие кавернозные тела полового члена. Безусловно, для этого также необходимо наличие нормального уровня тестостерона и интактная иннервация полового



члена. Но именно артерии выполняют основную функцию в сложном механизме формирования эрекции. И поэтому состояние эректильной функции определяется в первую очередь состоянием артерий.

Самым распространенным заболеванием артерий в организме человека является атеросклероз. Атеросклеротический процесс не является локальным заболеванием того или иного сосуда, а представляет собой системный процесс, затрагивающий все органы и системы. При этом появление симптоматики атеросклеротического процесса в каком либо органе определяется диаметром артерий, кровоснабжающих данный орган, и степенью развития коллатерального кровотока.

Исходя из этого, связь между эректильной дисфункцией и ишемической болезнью сердца является логичной и закономерной, поскольку диаметр коронарной артерии 3-4 мм, а диаметр пенильных артерий – 1-2 мм, и в обоих органах практически не развит коллатеральный кровоток. Поэтому при одной и той же степени атеросклеротического поражения, нарушение пенильной гемодинамики (которое проявляется эректильной дисфункцией) произойдет раньше, чем снижение коронарного кровотока. О связи эректильной дисфункции и сердечно-сосудистых заболеваний свидетельствует и общность факторов риска обоих заболеваний.

Практически все исследования, проведенные для выявления факторов риска эректильной дисфункции, показывают, что у сердечно-сосудистых заболеваний и эректильной дисфункции профиль факторов риска очень схожий. В частности, самыми значимыми факторами риска эректильной дисфункции являются курение, дислипидемия, повышенное артериальное давление, сахарный диабет, метаболический синдром, абдоминальное ожирение [5]. При этом многие факторы риска являются модифицируемыми, то есть, устранимыми, и их устранение может уменьшить тяжесть эректильной дисфункции, улучшить результаты лечения, а в ряде случаев полностью избавить пациента от нарушения эрекции. Такими факторами риска являются: чрезмерное употребление алкоголя, недостаточная физическая нагрузка, курение, гипергликемия, ожирение. Адекватная физическая нагрузка, отказ от курения и употребление алкоголя, приверженность рациональному питанию и контроль над уровнем глюкозы и липидов в крови может

значительно улучшить сексуальную функцию пациента [6].

Факторами риска эректильной дисфункции являются пенсионный возраст, занятость в режиме полного рабочего дня или, наоборот, пребывание на пенсии, низкий уровень образования. Кроме того, мужчины, никогда не состоявшие в браке, и вдовцы также имеют более высокий риск эректильной дисфункции по сравнению с общей популяцией [7]. Повсеместное распространение вышеупомянутых факторов риска в мужской популяции приводит к высокой заболеваемости эректильной дисфункцией. По данным Всемирной организации здравоохранения, к 1998 году во всем мире насчитывалось около 100 миллионов мужчин, страдающих эректильной дисфункцией, а к 2005 году их количество выросло до 400 миллионов. По прогнозам все той же Всемирной организации здравоохранения к 2025 году количество больных эректильной дисфункцией во всем мире вырастет до 900 миллионов человек [8].

Количество пациентов, страдающих эректильной дисфункцией в России, крайне трудно оценить объективно. Но, экстраполируя на Россию данные зарубежных популяционных исследований о распространенности эректильной дисфункции в разных возрастных группах, можно приблизительно составить представление о заболеваемости эректильной дисфункцией:

- в возрасте 18-39 лет – 454 тыс. мужчин (2001 на 100 тыс. мужчин);
- в возрасте 40-49 лет – 371 тыс. мужчин (4 000 на 100 тыс. мужчин);
- в возрасте 50-59 лет – 2 533 тыс. мужчин (26 006 на 100 тыс. мужчин);
- в возрасте старше 60-69 лет – 1 980 тыс. мужчин (40 001 на 100 тыс. мужчин);
- в возрасте старше 70 лет – 2 597 тыс. мужчин (61 008 на 100 тыс. мужчин).

Итоговое расчетное число пациентов с эректильной дисфункцией в России – 7 935 тыс. мужчин (15 887 на 100 тыс. мужчин). Однако слепо переносить результаты зарубежных исследований на ситуацию в России нельзя, потому что распространенность факторов риска эректильной дисфункции, таких как курение, злоупотребление алкоголем, хронический стресс, гораздо выше в России, чем в европейских странах. Поэтому возникает необходимость в проведении собственных эпидемиологических исследований в данной области.

Пушкарь Д.Ю. с соавт. провели эпидемиологическое исследование рас-

пространности эректильной дисфункции в Российской Федерации среди мужчин в возрасте 20-75 лет. При анализе опросника МИЭФ-5 было выявлено, что лишь у 10,1% опрошенных мужчин отсутствуют признаки ЭД, в то время как легкая степень ЭД отмечена у 71,3%, средняя степень ЭД – у 6,6% и тяжелая степень – у 12% респондентов. Таким образом, из 1 225 опрошенных мужчин симптомы ЭД присутствовали у 1 101 респондента. Из 1 225 мужчин 115 ответили, что прекратили половую жизнь, причем 69,6% из них причиной прекращения назвали ЭД [9].

Коган М.И. с соавт. получили другие данные, согласно которым распространенность эректильной дисфункции у мужчин в России составляет 31,1%, при этом неполная ЭД имеет место у 17% и полная ЭД – у 14,1% мужчин. Эректильная дисфункция у мужчин в возрасте 40-49 лет встречается в 2 раза чаще, чем у мужчин младше 30 лет, а в возрасте 50-59 лет и 60-69 лет – почти в 3 и в 4,5 раза чаще, соответственно. У мужчин старше 70 лет ЭД отмечается во всех случаях [10]. Принципиальной проблемой для всех эпидемиологических исследований, связанных с эректильной дисфункцией, является желание пациента обращаться в государственные лечебно-профилактические учреждения. А учесть количество пациентов, обращающихся с данной проблемой в коммерческие клиники, не представляется возможным.

Исходя из изложенного в начале статьи утверждения о патогенетической связи эректильной дисфункции и сердечно-сосудистых заболеваний, многие исследователи предпринимали попытки установить частоту встречаемости ишемической болезни сердца и ее жизне-угрожающих осложнений, таких как инфаркт миокарда, у мужчин с нарушениями эрекции. Так, Jacobsen S. et al. при обследовании 2 115 мужчин выявили, что при наличии эректильной дисфункции и факторов риска ишемической болезни сердца, острый инфаркт миокарда встречался чаще, чем у мужчин без эректильной дисфункции (ОР = 4,9; ДИ, 1,9–12,7) [11].

Выявлению скрытых форм сердечно-сосудистых заболеваний в значительной степени может способствовать внедрение регистров больных при содействии государственных структур и различных страховых компаний. Так, например, в Соединенных Штатах Америки существует Объединенная база

данных оказания медицинских услуг, включающая в себя полные ослепленные медицинские данные 17 миллионов человек из более, чем 30 страховых компаний. Проведенное ретроспективное исследование при участии 12 825 мужчин из этой базы данных выявило, что у пациентов с эректильной дисфункцией в два раза чаще развивался острый инфаркт миокарда (ОР = 1.99; ДИ, 1.17–3.38) по сравнению с аналогичной группой мужчин без эректильной дисфункции [12].

В другом исследовании, проведенном Chew K.K. et al., было обследовано 1 660 мужчин, обратившихся за помощью по поводу нарушений эрекции: эректильная дисфункция оказалась статистически значимым предиктором развития инфарктов и инсультов (ОР = 2,2; ДИ, 1,9–2,4) [13].

Наиболее интересным является тот факт, что разница в частоте сердечно-сосудистых событий неодинакова в разных возрастных подгруппах. Так, в исследовании Inman W.A. et al. было выявлено, что в группе мужчин без эректильной дисфункции частота развития острого инфаркта миокарда в возрасте 40-49, 50-59, 60-69 и более 70 лет составила 0,94; 5,09; 10,72; 23,30 на 1000 человек в год, соответственно. В то же время в аналогичной группе, но с жалобами на эректильную дисфункцию – 48,52; 27,15; 23,97; 29,63 на 1000 человек, соответственно. То есть в возрастной группе 40-49 лет при наличии эректильной дисфункции статистический риск инфаркта миокарда был в 52 раза выше в течение ближайшего года [14]. Это означает, что наиболее эффективно можно использовать эректильную дисфункцию как ранний маркер сердечно-сосудистых заболеваний у мужчин в возрасте 40-49 лет. Однако при этом нельзя использовать эректильную дисфункцию для дифференциальной диагностики тяжести коронарного атеросклероза, поскольку у пациентов с ангиографически доказанным поражением коронарных артерий частота эректильной дисфункции не зависит от тяжести поражения и количества коронарных артерий, вовлеченных в атеросклеротический процесс [15].

В то же время некоторые данные заставляют нас задуматься об истинных причинах взаимосвязи между эректильной дисфункцией и сердечно-сосудистыми заболеваниями. Например, по результатам аутопсийного исследования мужчин, погибших от различных при-

чин, коронарный атеросклероз был обнаружен у 87,1% пациентов, в то время как пенильный атеросклероз – только у 12,9%, а поражение глубокой пенильной артерии – у 9,7%. В этом исследовании сахарный диабет был единственным фактором, который ассоциировался с атеросклерозом артерий, кровоснабжающих половой член [16]. После этого встает вопрос о том, насколько сильно в итоге эректильная дисфункция связана именно с сугубо механической закупоркой артерий.

Одним из звеньев, связывающих ЭД и поражение сосудов, является эндотелиальная дисфункция. Об этом говорит частая одновременная встречаемость эректильной дисфункции и различных патологических состояний, ассоциируемых с нарушением функции эндотелия. Так, у пациентов с эректильной дисфункцией достоверно более высокий уровень систолического артериального давления, С-реактивного белка, более высокое значение индекса инсулинорезистентности и толщины комплекса интима-медиа. Более того при пороговом значении толщины комплекса интима-медиа равном 10,4% чувствительность и специфичность этого метода по отношению к наличию эректильной дисфункции составляют 81,3% и 100% соответственно [17].

Одно из исследований было посвящено оценке коронарной эндотелиальной функции и измерению уровня медиаторов эндотелиальной дисфункции (асимметричного диметиларгинина) пациентов с нарушениями эрекции. Результаты исследования показали, что эректильная функция положительно коррелировала с коронарной эндотелиальной функцией. Это корреляция не зависела от возраста, индекса массы тела, уровня липопротеидов высокой плотности, С-реактивного белка, и модели оценки гомеостаза по индексу инсулинорезистентности и статуса курильщика [18].

Неоднократно проводились исследования, направленные на изучения хронологии возникновения эректильной дисфункции и первых симптомов со стороны сердечно-сосудистой системы. Профессор Piero Montorsi показал, что у пациентов с ангиографически доказанной обструктивной ишемической болезнью сердца время начала эректильной дисфункции предшествовало появлению симптомов со стороны сердечно-сосудистой системы. Временной

интервал составил 38,8 месяцев (диапазон 1–168 месяцев), при этом эректильная дисфункция выявлялась только путем заполнения опросника. Одним из наиболее важных фактов, установленных в ходе данного исследования, является то, что у 40% пациентов ишемическая болезнь сердца дебютировала острым инфарктом миокарда [19]. Столь внезапное начало ишемической болезни сердца обуславливает необходимость своевременного выявления факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний. По другим данным, полученным Montorsi P., время от появления эректильной дисфункции до появления первых симптомов ишемической болезни сердца составляет 24 (12-36) месяца [15].

У мужчин с эректильной дисфункцией возрастает статистический риск не только возникновения сердечно-сосудистых заболеваний, но и риск сердечно-сосудистой смерти. Средний интервал времени между проявлением ЭД и сердечно-сосудистой смерти составил 10 лет в основном в возрастной группе 40-69. Несмотря на статистически значимое увеличение риска сердечно-сосудистой смертности, исследование показало, что только 35% всех случаев смерти у мужчин с ЭД были связаны с сердечно-сосудистой этиологией, в то время как 65% были от не сердечно-сосудистых причин (смертность от рака составила 29%) [20].

По данным некоторых исследователей, корреляция между эректильной дисфункцией и сердечно-сосудистыми заболеваниями настолько сильная, что ее предполагается использовать с целью определения сердечно-сосудистого риска в дополнение к Фрамингемской шкале [21].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Медицинская наука продолжает накапливать информацию о возможных механизмах связи между эректильной дисфункцией и заболеваниями сердечно-сосудистой системы. Постоянно публикуются данные о выявлении новых звеньев патогенеза сосудистых поражений при эректильной дисфункции. Но уже в настоящее время, используя эректильную дисфункцию в качестве раннего маркера сердечно-сосудистых заболеваний, врач-уролог может не только повысить качество жизни пациента с нарушениями эрекции, но и спасти ему жизнь. ■

**Резюме:**

Сердечно-сосудистые заболевания являются ведущей причиной смертности среди мужского населения во всем мире. Поэтому поиск способов ранней диагностики и первичной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний является приоритетной задачей для многих научных учреждений. В то же время эректильная дисфункция – это одна из наиболее распространенных проблем среди мужчин среднего и пожилого возраста. Общие факторы риска (такие как курение, неправильное питание, низкая физическая активность и т.п.) позволяют утверждать, что эректильная дисфункция и ишемическая болезнь сердца имеют общие звенья патогенеза.

Связь эректильной дисфункции и сердечно-сосудистых заболеваний (в частности, ишемической болезни сердца) обусловлена ведущей ролью атеросклероза в патогенезе обоих заболеваний. Современные исследования показывают, что можно достоверно утверждать, что эректильная дисфункция начинается за 2-3 года до появления симптомов со стороны сердечно-сосудистой системы. Данная взаимосвязь наиболее выражена для мужчин в возрасте 40-49 лет. С этих позиций можно использовать эректильную дисфункцию как ранний маркер и инструмент первичной профилактики ишемического поражения миокарда. В то же время истинный патогенетический механизм связи этих заболеваний до сих пор остается неясным. На это указывают данные патологоанатомических исследований, не подтверждающих высокую распространенность пенильного атеросклероза у пациентов, умерших от инфаркта миокарда или инсульта. Поэтому в настоящее время необходимы крупные проспективные исследования, направленные на изучение патогенетической взаимосвязи этих заболеваний.

**Ключевые слова:** эректильная дисфункция, сердечно-сосудистые заболевания, факторы риска.

**Key words:** *erectile dysfunction, cardiovascular disease, risk factors.*

**ЛИТЕРАТУРА**

- Информационный бюллетень ВОЗ. 2011, апрель «Здоровье населения».
- CAUSES OF DEATH 2008 SUMMARY TABLES. 2011, World Health Organization, Health statistics and informatics Department: <http://www.who.int/evidence/bod>. Режим доступа: свободный
- Росстат, Здравоохранение в России. 2011: Статистический сборник. – 2011 – С. 326.
- Демографический ежегодник России. 2010: Стат. сб. 2010, Росстат. – С. 525.
- Ewane KA, Lin HC, Wang R. Should patients with erectile dysfunction be evaluated for cardiovascular disease? //Asian J Andro.- 2012. Vol. 14, №1. Pp. 138-44.
- Glina S, Sharlip ID, Hellstrom WJ. Modifying risk factors to prevent and treat erectile dysfunction. //J Sex Med. 2013. Vol. 10, №1.- p. 115-119.
- Ngai KH, Kwong AS, Wong AS, Tsui WW. Erectile dysfunction and lower urinary tract symptoms: prevalence and risk factors in a Hong Kong primary care setting. //Hong Kong Med J. 2013. Vol. 19, №4. P. 311-6.
- Aytaç IA, McKinlay JB, Krane RJ. The likely worldwide increase in erectile dysfunction between 1995 and 2025 and some possible policy consequences. //BJU Int. 1999. Vol.84, №1. P. 50-56.
- Пушкарь Д.Ю., Камалов А.А., Аль-Шукри С.Х., Еркович А.А., Коган М.И., Павлов В.Н., Журавлев В.Н., Берников А.Н. Эпидемиологическое исследование распространенности эректильной дисфункции в Российской Федерации. //Уральский медицинский журнал. 2012. № 3. С. 75-79.
- Коган М.И. Эректильная дисфункция (текущее мнение). Ростов-на-Дону: «Книга». 2005. 335 с.
- Jacobsen S, Roger V, Jacobson DJ, Roberts RO. Erectile dysfunction and acute myocardial infarction: the Olmsted county study. //Circulation. 2003. Vol. 108, № 4. P. 752
- Blumentals WA, Gomez-Caminero A, Joo S, Vannappagari . Should erectile dysfunction be considered as a marker for acute myocardial infarction? Results from a retrospective cohort study. //Int J Impot Res. 2004. Vol 16, №4. P. 350-353.
- Chew KK, Finn J, Stuckey B, Gibson N, Sanfilippo F, Bremner A, Thompson P, Hobbs M, Jamrozik K. Erectile dysfunction as a predictor for subsequent atherosclerotic cardiovascular events: findings from a linked-data study. //J Sex Med. 2010. Vol. 7, №1, Pt. 1. P. 192-202.
- Inman BA, Sauver JL, Jacobson DJ, McGree ME, Nehra A, Lieber MM, Roger VL, Jacobsen SJ. A Population-Based, Longitudinal Study of Erectile Dysfunction and Future Coronary Artery Disease. // Mayo Clinic proceedings. 2009. Vol 84, №2. P. 108-113.
- Montorsi P, Ravagnani PM, Galli S, Rotatori F, Veglia F, Briganti A, Salonia A, Deho F, Rigatti P, Montorsi F, Fiorentini C. Association between erectile dysfunction and coronary artery disease. Role of coronary clinical presentation and extent of coronary vessels involvement: the COBRA trial. //Eur Heart J. 2006. Vol 27, №22. P. 2632-2639.
- Ponholzer A, Stopfer J, Bayer G, Susani M, Steinbacher F, Herbst F, Schramek P, Madersbacher S, Maresch J. Is penile atherosclerosis the link between erectile dysfunction and cardiovascular risk? An autopsy study. // Int J Impot Res. 2012. Vol 24, №4. P. 137-40
- Yao F, Liu L, Zhang Y, Huang Y, Liu D, Lin H, Liu Y, Fan R, Li C, Deng C. Erectile dysfunction may be the first clinical sign of insulin resistance and endothelial dysfunction in young men. //Clin Res Cardiol. 2013. Vol 102, №9. P. 645-51.
- Elesber AA, Solomon H, Lennon RJ, Mathew V, Prasad A, Pumper G, Nelson RE, McConnell JP, Lerman LO, Lerman A. Coronary endothelial dysfunction is associated with erectile dysfunction and elevated asymmetric dimethylarginine in patients with early atherosclerosis. //Eur Heart J. 2006. Vol 27, №7. P. 824-831.
- Montorsi F, Briganti A, Salonia A, Rigatti P, Margonato A, Macchi A, Galli S, Ravagnani PM, Montorsi P. Erectile Dysfunction Prevalence, Time of Onset and Association with Risk Factors in 300 Consecutive Patients with Acute Chest Pain and Angiographically Documented Coronary Artery Disease. //Eur urol. 2003. Vol 44, №3. P. 360-365.
- Chew KK, Gibson N, Sanfilippo F, Stuckey B, Bremner A. Cardiovascular mortality in men with erectile dysfunction: increased risk but not inevitable. //J Sex Med. 2011. Vol. 8, № 6. P. 1761-1771.
- Miner MM. Erectile dysfunction: a harbinger or consequence: does its detection lead to a window of curability? // J Androl. 2011. Vol. 32, №2. P. 125-134.

# Симптоматические сексуальные дисфункции в практике врача-уролога

## Symptomatic sexual dysfunctions in urological practice

V.A. Kholodny

In this article a classification of the urological diseases, which could cause sexual dysfunctions, based on the principle of the copulative cycle constituents' disturbances (according to Vasilchenko G.S.) adopted in the Russian sexology, could be seen for the first time. The mechanisms of development are systemized for symptomatic sexual disturbances. Specific mechanisms are being realized via the disturbances, generated by pathogenetic factors of the disease at the neurohumoral, erectile and ejaculatory parts of the copulative cycle. Unspecific mechanisms are formation of the pathological dominant, development of the somatogenic psychogenic disorders (asthenic syndrome, depression, hypochondriac and phobic anxiety disorders), sexual behavior deactualization and detraining. The complexity of the diagnostics of the sexual dysfunctions is in their polyetiological features. The verification of the organic pathology could not be always linked to the causation of the disease and be treated as single and main cause of it. The therapeutic impact on the organic pathology is an important backbone etiotropic component of the treatment, but it is not always the case, that sexual dysfunction will be eliminated. Operative treatment, which stays without wishful result, leads to the decrease in the sexual satisfaction as a consequence of the stigmatization (scars, anatomical alterations, subjective appearance of the body and postoperative pain) and psychological trauma. The full-fledged care consists of the combination of diagnostic modalities and specific sexological treatment approaches. Among the latter central place takes the variant of the body-oriented psychotherapy – sex-therapy, which according to the tasks could be divided between the analytical, training, correctional, supportive, reactivative and adaptive-compensatory.

В.А. Холодный

Центральный клинический санаторий им. Дзержинского, г. Сочи

**К** сексуальным дисфункциям относятся расстройства основных проявлений сексуальности (сексуального влечения, сексуального возбуждения, оргазма) и сексуальные болевые расстройства. Симптоматическими называются сексуальные дисфункции, обусловленные органическими нарушениями или болезнями (соматическими или психическими) [1, 2, 3].

В большинстве источников информации рассматриваются или отдельные сексуальные дисфункции (эректильная дисфункция, преждевременная эякуляция) [3-10], или дисфункции при определенных урологических заболеваниях [11-16]. Отсутствие системного изложения проблемы и использования междисциплинарного подхода, утвердившегося в отечественной сексологии, не позволяет сформировать целостное представление о механизмах развития дисфункций, разделить специфические механизмы, включающиеся при определенных заболеваниях, и неспецифические, по которым дисфункции могут развиваться вне зависимости от нозологии. Нерешенность проблемы создает хаос в выработке тактики лечения, снижает его эффективность, а иногда ведет к необратимым последствиям.

Так, оперативное лечение патологического венозного дренажа кавернозных тел является экспериментальным методом, не рекомендованным к широкому применению в России. Отдаленные результаты его эффективности составляют 20-50% [10]. Эндо-фаллопротезирование – однонаправленный необратимый метод в лечении эректильной дисфункции. В случае оперативных дефектов, гнойных осложнений или формально установленных показаний к операции данный метод лечения в дальнейшем исключает возникновение эрекции.

В предлагаемой работе на основе междисциплинарного подхода в сексоло-

гии классифицированы заболевания, вызывающие сексуальные дисфункции в урологической практике, раскрыты механизмы развития и подходы к лечению. Описанные специфические сексологические методы расширяют терапевтический диапазон знаний.

## КЛАССИФИКАЦИЯ СЕКСУАЛЬНЫХ ДИСФУНКЦИЙ

Нами используется следующая классификация сексуальных дисфункций, подробно описанная ранее [17].

I. Типология (феноменология) дисфункций. Характеризует *проявление* расстройства.

1. Расстройства полового влечения.

1.1. Количественные: повышенные полового влечения, снижение сексуального влечения, утрата сексуального влечения.

1.2. Качественные – отвращение к половым сношениям (сексуальная аверсия) – перспектива сексуального сношения вызывает такой страх или тревогу, что заставляет избегать полового акта.

2. Расстройство сексуального возбуждения – эректильная дисфункция.

3. Расстройства оргазма: преждевременная эякуляция, брадиоргазмия (ранее это расстройство называлось затрудненная эякуляция, *ejaculatio tarda*), гипооргазмия, аноргазмия, уринарный оргазм.

4. Диспареуния (сексуальные болевые расстройства) – боль в половых органах *при половом акте*. К этой группе относится *болезненная эякуляция*.

Посткоитальная гениталгия – боль в половых органах после завершения коитуса – не относится к сексуальным дисфункциям, но имеет этиопатогенетическое сходство с диспареунией.

II. Динамика дисфункции по отношению к началу половой жизни.

1. Первичные расстройства – возникшие с начала половой жизни.

2. Вторичные расстройства – возникшие после периода нормальной половой жизни.

III. Селективность дисфункции.

1. Ситуационные – возникающие с определенным партнером или в определенной ситуации.

2. Генерализованные – возникающие всегда. Ситуационные дисфункции зачастую имеют неорганический генез.

IV. Этиопатогенетический вариант: мнимые, истинные, симптоматические сексуальные дисфункции, сексуальные дисгармонии.

Возможно сочетание нескольких типов и этиопатогенетических вариантов дисфункций. В этом случае при сборе сексуального анамнеза необходимо выяснить динамику их развития, а после полного обследования рассмотреть причинно-следственные отношения между ними: выделить основное, фоновое, конкурирующее заболевания, осложнение основного заболевания.

Пример постановки диагноза больному 65 лет. *Основной.* Хронический баланопостит, вторичная генерализованная диспареуния. Вторичная генерализованная эректильная дисфункция смешанного генеза: атеросклероз пенильных артерий с гемодинамически значимым стенозированием кавернозных артерий, психогенное торможение эрекции вследствие органической диспареунии. *Сопутствующий.* Состояние после трансуретральной резекции предстательной железы по поводу ДГПЖ в 2005 г. Ретроградная эякуляция. Вторичная генерализованная гипооргазмия.

В данном случае выделены 2 основные симптоматические дисфункции, причем эректильная дисфункция имеет смешанный генез. Поэтому для ясности типология дисфункции указана перед этиопатогенетическим вариантом. В случае очевидности генерализованности и вторичности расстройства, эти формулировки в диагнозе можно опускать.

**ПАТОГЕНЕЗ СИМПТОМАТИЧЕСКИХ СЕКСУАЛЬНЫХ ДИСФУНКЦИЙ**

Нами используется принцип разделения механизмов развития симптоматических сексуальных дисфункций на специфические и неспецифические, описанный Екимовым М. В. [3].

**I. Специфические механизмы** реализуются через нарушение одной из составляющих копулятивного цикла: нейрогуморальной, психической, эрекции, эякуляторной, вследствие патогенетических факторов определенной болезни.

К этой группе относятся дисфунк-

ции вследствие воздействия медикаментов (фармакогенные дисфункции) (табл. 1) [5, 10, 18, 19] и бытовых интоксикаций алкоголем, наркотиками, табакокурением [10, 19, 20]. Перечисленные вещества нарушают различные составляющие копулятивного цикла.

В основу нашей классификации за-

**Таблица 1. Лекарственные препараты, вызывающие сексуальные дисфункции**

H2-блокаторы
β-адреноблокаторы
Антиандрогены
Антидепрессанты
Глюкокортикоиды
Ингибиторы 5α-редуктазы
Нейролептики
Противоэпилептические средства
Сердечные гликозиды
Симпатолитики
Статины
Транквилизаторы
Фибраты
Аллопуринол
Баклофен
Верапамил
Гипотиазид
Гуанетидин
Индапамид
Индометацин
Интерферон альфа
Кетоконазол
Клофелин
Леводопа
Метилдопа
Метоклопрамид
Метотрексат
Спиронолактон
Теofilлин
Фентоламин
Флуконазол
Холинолитики
Циклофосфамид

болеваний и патологических состояний, нарушающих сексуальность в урологической практике, положен принцип расстройства составляющих копулятивного цикла, введенный в 1977 г. Г. С. Васильченко [20] и принятый в отечественной сексологии (табл. 2).

При поражении нейрогуморальной составляющей дисфункции возникают из трех типологических групп (раздел I классификации): расстройства сексуального влечения, эрекции, оргазма. Дисфункции после двусторонней утраты яичек развиваются только в случае, если это про-

изошло, как минимум, после начала пубертатного периода. В противном случае при отсутствии заместительной гормональной терапии в период пубертата половое влечение у мужчины не формируется, для него непонятны эротические и сексуальные переживания, отсутствует оргазм, возникающие эрекции не сопровождаются эротически окрашенными переживаниями и ощущениями [20]. На эндокринных нарушениях, не указанных в табл. 2, мы не останавливаемся, так как они подробно описаны в эндокринологии, и их ведением занимаются эндокринологи.

Психическая составляющая копулятивного цикла по специфическим механизмам при урологических заболеваниях не поражается. Однако любое заболевание может привести к нарушению этой составляющей по неспецифическим механизмам, которые будут описаны ниже.

Поражение эрекции проявляется эректильной дисфункцией. Для полноты описания нельзя не упомянуть о таком специфическом нарушении данной составляющей, как приапизм. По существующим критериям приапизм не относится к сексуальным дисфункциям, так как это острое урологическое заболевание, вызываемое рядом медикаментов, заболеваний или травм. Однако при несвоевременном оказании помощи в последующем формируется склероз кавернозных тел, проявляющийся эректильной дисфункцией [9].

Нарушение эякуляторной составляющей проявляется гипо-, бради-, аноргазмией. Ретроградная эякуляция не является самостоятельной сексуальной дисфункцией, а проявляется через гипооргазмию. Среди причин нарушений оргазма – полинейропатия, возникающая вследствие сахарного диабета [21], алкоголизма, табакокурения и иных интоксикаций [10]. Как видно из таблицы 2, гипооргазмию вызывают лишь приобретенные нарушения выведения эякулята, так как при врожденных – у человека отсутствует опыт переживания полноценного оргазма для сравнения.


В литературе часто необоснованно смешиваются такие понятия, как анэякуляция и аноргазмия. Как нами уже было отмечено, эякуляция – компонент оргазма. Аноргазмия – сексуальная дисфункция, анэякуляция – симптом. Аноргазмия обязательно проявляется анэякуляцией. Анэякуляция при сохраненном оргазме («сухой» оргазм) – результат аспермии или ретроградной эякуляции, 

Таблица 2. Классификация заболеваний, вызывающих сексуальные дисфункции по специфическим механизмам

Составляющая копулятивного цикла	Анатомо-физиологический субстрат	Функция	Заболевания и патологические состояния, вызывающие нарушения	Тип сексуальной дисфункции
<b>Нейро-гуморальная</b>	Эндокринные железы. Гипоталамус. Лимбическая система. Ретикулярная формация. Аминоспецифические системы мозга (продуцирующие норадреналин, серотонин, дофамин).	Энергетический компонент либидо: <ul style="list-style-type: none"> <li>• потенциальная готовность к половому акту;</li> <li>• возбудимость всех структур нервной системы, регулирующих сексуальные проявления.</li> </ul>	Гипогонадизм, в том числе <ul style="list-style-type: none"> <li>• возрастной андрогенный дефицит,</li> <li>• состояние после орхэктомии или травматической ампутации яичка.</li> </ul> Гиперпролактинемия.	Снижение (утрата) полового влечения Эректильная дисфункция Брадиоргазмия Гипооргазмия Аноргазмия
<b>Психическая</b>	Кора больших полушарий мозга	Направленность и формы реализации либидо. Превращение элементарных раздражителей в специфические эротические стимулы.	Может нарушаться при любом заболевании по неспецифическим механизмам	Все сексуальные дисфункции
<b>Эрекционная</b>	Половой член. Спинномозговые центры эрекции. Проводящие нервные пути между спинномозговыми центрами эрекции и половым членом.	Обеспечение эрекции	Диабетическая макроангиопатия. Атеросклероз пенильных сосудов. Патологический венозный дренаж кавернозных тел. Пенильный ангиоспазм. Склероз кавернозных тел. Состояние после радикальной простатэктомии, цистэктомии. Состояние после травмы полового члена.	Эректильная дисфункция
<b>Эякуляторная</b>	Железы, вырабатывающие эякулят. Семявыносящие пути. Уретра. Проводящие нервные пути между железами, вырабатывающими эякулят, и парацентральными дольками больших полушарий мозга.	Секреция и выведение эякулята	Полинейропатия с нарушениями чувствительности	Аноргазмия
			Полинейропатия с нарушениями чувствительности. Состояние после парааортальной лимфаденэктомии.	Брадиоргазмия
			Хронический колликулит	Гипооргазмия
			Состояния после ретроперитонеальной лимфаденэктомии. Стриктура уретры. Полинейропатия с вегетативными нарушениями.	Гипооргазмия вследствие астенической эякуляции
			Склероз предстательной железы	Гипооргазмия вследствие олигоспермии
			Состояния после трансуретральной резекции предстательной железы, аденомэктомии, резекции шейки мочевого пузыря, ретроперитонеальной лимфаденэктомии. Стриктура уретры. Склероз шейки мочевого пузыря. Полинейропатия с вегетативными нарушениями.	Гипооргазмия вследствие ретроградной или частично ретроградной эякуляции
Состояния после радикальной простатэктомии, цистэктомии. Полная двусторонняя обструкция эякуляторных протоков.	Гипооргазмия вследствие аспермии			

может вызывать гипооргазмию. Отсутствие переживания оргазма при сохраненной эякуляции определяется не как аноргазмия, а как сексуальная ангедония, являющаяся исключительно психическим расстройством.

Отдельного упоминания заслуживает возникающий после радикальной простатэктомии уринарный («мокрый») оргазм – расстройство, при котором во время оргазма выделяется моча. Патогенез заключается в том, что функциональная система овладевает навыком получения оргазма в условиях редукции периферического (сегментарного) компонента с анэякуляцией. Возникают новые пробные реакции, часть из которых закрепляется, другие – отбрасываются. Отсутствие эякулята иногда компенсируется уриной. Предложение определять данное расстройство не как нарушение оргазма, а как *недержание мочи, ассоциированное с оргазмом* [22], требует дальнейшего изучения его патогенеза и клинических вариантов.

Преждевременная эякуляция при урологических заболеваниях возникает по неспецифическим механизмам [11, 13-15, 23], которые будут описаны ниже. Возможность развития этой дисфункции при урологических заболеваниях по специфическим механизмам (часто указывается на поражение семенного бугорка [11-13, 15, 24]) не имеет убедительного теоретического обоснования. Семенной бугорок – одна из периферических зон, формирующая ощущение (!) и интегрирующая отдельные компоненты оргазма. Однако запуск оргазма в норме происходит не от семенного бугорка, а в результате воздействия на эрогенные зоны полового члена и эрогенных стимулов от других сенсорных систем [20, 25]. По специфическим механизмам это расстройство возникает при синдроме парацентральных долек, поражениях спинного мозга [20], энцефалопатии [26]. По нашему опыту в большинстве случаев преждевременная эякуляция у урологических больных является проявлением недиагностированных на предыдущих этапах оказания помощи мнимых сексуальных расстройств, дисгармоний, сексуальных дизонтогенеза и психотравм.

В графе таблицы «Тип сексуальной дисфункции» указаны лишь первоначально развивающиеся сексуальные расстройства сексуальности. При отсутствии своевременной помощи симптоматическая дисфункция психологически

травмирует индивида, вовлекаются другие составляющие копулятивного цикла. Одна из причин – высокая социальная и эмоциональная значимость сексуальных отношений [3]. Возникают новые дисфункции, органические (конгестивный простатит, склероз кавернозных тел) и психосоматические (артериальная гипертония, язвенная болезнь, аритмии, синдром функциональной желудочной диспепсии, синдром раздраженного кишечника) заболевания. Типичный пример – расстройства оргазма, встречающиеся изолированно в 31 %, а в сочетании с эректильной дисфункцией – в 50 % от всех нарушений оргазма [20]. Сочетание преждевременной эякуляции с эректильной дисфункцией достигает 25-30% всех сексуальных дисфункций [27]. Болезненная эякуляция может привести через поражение психической составляющей к эректильной дисфункции, утрате полового влечения и даже к сексуальной аверсии.

**II. Неспецифические механизмы** – универсальные патологические процессы и психо-патологические расстройства, возникающие при развитии болезни, сочетающие защитно-приспособительные и патологические реакции. Защитное значение сексуальных дисфункций заключается в том, что ограничение сексуальности консолидирует резервы организма на борьбу с болезнью и ограничивает передачу генов больной особи потомству. Выделяются четыре неспецифических механизма. При первых трех – поражается психическая составляющая копулятивного цикла.

**1. Формирование патологической доминанты** вследствие болевого и дизурического синдромов. Подкрепление доминанты происходит, если сексуальная активность провоцирует усиление субъективных проявлений. Сексуальность подавляется через условно-рефлекторный (подавление эрекции и эякуляции) [15] и поведенческий (избегание половой жизни) механизмы.

К диспареуниям и близкой к ним по этиопатогенезу посткоитальной гиниталгии приводят как органические заболевания (воспалительные болезни мужских половых органов, мочевого пузыря, уретры, деферентит, колликулит, фимоз, фибропластическая индукция полового члена, короткая уздечка, травмы полового члена, неполная обструкция эякуляторного протока), так и неорганических (нарушение техники полового акта, пси-

хотравмы, глубинные неосознаваемые психологические конфликты, другие неспецифические механизмы).

**2. Формирование соматогенных психических расстройств.** Эти расстройства возникают вследствие: 1) действия органических факторов заболевания (боли, дизурии, синдрома интоксикации, почечной недостаточности и др.); 2) психогенных переживаний по поводу факта заболевания и опасений за его исход. Психические расстройства вследствие действия органических факторов трудно отделить от психогенных переживаний по поводу заболевания.

При урологических заболеваниях доля органического компонента в возникновении соматогенных психических расстройств по сравнению с неврологическими соматическими заболеваниями невелика. Однако специфическая локализация патологического процесса и субъективных проявлений урологических заболеваний [11], социальные и научные предрассудки, информационные ятрогении, коммерциализация медицины, агрессивная реклама потенцируют психогенные переживания и направляют острие соматогенных психических расстройств на сексуальность. Особенно уязвимы пациенты с неблагоприятным преморбидным фоном, который включает:

- отягощенный сексологический анамнез: гипогонадизм, слабая половая конституция, половое воспитание, искажающее сексуальное развитие, негативный сексуальный опыт;
- личностные особенности: акцентуации характера;
- психопатологическая отягощенность (до 78% больных хроническим простатитом [2, 11]);
- черепно-мозговая травма в анамнезе;
- функциональное состояние организма: пубертатный период, утомление, недостаток сна, психологическое напряжение несексуального характера, гиповитаминоз, тяжелые соматические заболевания, интоксикации, алкоголизм, наркомании.

Остановимся на наиболее распространенных соматогенных психических расстройствах.

**Астенический синдром.** В его проявления укладываются свыше 60% жалоб в медицине. Обязательными признаками являются: 1) повышенная утомляемость со снижением психической и физической

выносливости; 2) психическая гиперестезия или в тяжелых случаях – гипестезия; 3) вегетативные расстройства: учащенное мочеиспускание, желудочная и кишечная диспепсия, колебания артериального давления, вплоть до обмороков, сердцебиение, потливость, «приливы» жара к верхней половине тела, головокружение, мышечная слабость. Всегда нарушается сон. Настроение лабильно, снижено со склонностью к тоске. Сексуальные нарушения зависят от стадии (формы) синдрома. При гиперстенической форме – повышенное половое влечение и преждевременная эякуляция. При гипостенической форме – снижение или утрата сексуального влечения. Астенический синдром может входить в структуру депрессии [28].

**Депрессия.** Основными диагностическими критериями депрессии, описанными в рубрике F32 Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем 10 пересмотра, являются сохраняющиеся на протяжении не менее двух последних недель патологически сниженное настроение, не зависящее от внешних обстоятельств, утрата способности испытывать удовольствие (ангедония), выраженное уменьшение общего энергетического потенциала организма со снижением психической и физической выносливости. Для диагностики депрессии достаточно наличие двух из перечисленных основных симптомов и двух дополнительных: снижение внимания, снижение самооценки и уверенности в себе, идеи виновности, мрачное, пессимистическое видение будущего, суицидальные мысли или действия, нарушения сна, нарушения аппетита. Снижение или утрата сексуального влечения – характерные проявления депрессии.

**Ипохондрическое расстройство** – необоснованное, чрезмерное беспокойство о собственном здоровье, убежденность в несуществующем заболевании, фиксация внимания на физических ощущениях. Включает триаду: 1) неприятные, болезненные ощущения и расстройства; 2) нарушения продуктивности мышления; 3) эмоциональные нарушения: сниженное настроение, тревога. Нарушения мышления проявляются в форме *патологических*, т. е. лишенных реального основания и не соответствующей тяжести заболевания, *сомнений*, или *сверхценных* идей. При последнем варианте пациенты прилагают невероятные

усилия для «выздоровления», настаивают на разнообразных обследованиях, нередко хорошо осведомлены о проявлениях, методах диагностики и лечения своих недугов, вырабатывают собственные системы оздоровления, отстаивают свою правоту, не принимают иную, отличную от собственной, интерпретацию своего состояния, зачастую обращаются с жалобами на врачей, «плохо» их лечащих. «Ипохондрическая готовность» с фиксацией на малейших ощущениях в половых органах – распространенная преморбидная особенность личности пациентов хроническим простатитом [11].

**Фобическое тревожное расстройство.** К сексуальным дисфункциям ведут **эротофобия** и **коитофобия**. Наиболее распространенные *фабулы* этих страхов: 1) страх нарушения сексуальности вследствие органической патологии: любое физиологическое изменение сексуальности интерпретируется, как последствие хронического простатита; 2) страх ухудшения течения органической патологии (появления боли, усиления дизурических нарушений) вследствие половой жизни: так бывает при наличии в анамнезе болезненной эякуляции или посткоитальной гиниталгии. Сексуальные дисфункции при фобическом синдроме формируются посредством следующих *механизмов*: 1) через избегающее секса поведение: отсутствие конфронтации с источником страха, то есть сексуальной активностью, закрепляет расстройство; 2) через формирование *синдрома тревожного ожидания* неудачи, при котором вегетативные реакции и ранее автоматизированные (неосознаваемые) нормальные сексуальные явления и поведение попадают под избыточный контроль сознания. Появляются неуверенность, тревога, сверхценные идеи о возможной неудаче, человек начинает следить за собой, прилагать усилия, стараться, что дезорганизует налаженную работу функциональной системы, обеспечивающей сексуальность. Однажды возникшие срыв, неудача, обычно сопровождающиеся растерянностью, чувством стыда, закрепляют расстройство [29]. Затем присоединяется первый механизм – избегающее поведение.

Все описанные психопатологические синдромы не являются специфическими, а могут быть проявлением неврозов, психозов, психопатий, поражений головного мозга в результате инфекционных, травматических, сосудистых,

интоксикационных воздействий, онкологических заболеваний.

**3. Синдром дезактуализации сексуального поведения.** Так как половая функция не является витальной, то любое тяжелое заболевание ведет к утрате сексуальных интересов. Среди причин следует указать: 1) необходимость обследования с подозрением на неизвестное заболевание; 2) подготовка к операции; 3) инвалидизирующие или опасные для здоровья заболевания: орхэктомия, эпицистостомия, онкологическое заболевание [16, 30-34]. Каждая из причин придает синдрому специфику патогенеза и проявлений. Так, потеря зрения приводит к утрате важного визуального канала сексуального возбуждения. При подозрении или обнаружении онкологического заболевания сознание человека занято этим недугом, обследованием, лечением, предстоящей операцией, перспективами дальнейшей жизни, что может стать более важным для него, чем половая жизнь.

**4. Синдром детренированности** – нарушение сексуальной функции после перерыва в половой жизни вследствие тяжести заболевания, стационарного лечения или запретов врача. Отсутствие функции ведет к реактивной перестройке систем регуляции организма. В пожилом возрасте на фоне других соматических заболеваний, нарушающих сексуальность, половое влечение может исчезнуть.

Установление механизма развития симптоматических сексуальных дисфункций позволяет выбрать патогенетически обоснованную тактику ведения.

## ОСОБЕННОСТИ ВЕДЕНИЯ БОЛЬНЫХ С УРОЛОГИЧЕСКИМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ, ОСЛОЖНЕННЫХ СЕКСУАЛЬНЫМИ ДИСФУНКЦИЯМИ

Сложность диагностики сексуальных дисфункций в их полиэтиологичности. Верификация органической патологии не всегда позволяет считать ее единственной или основной причиной дисфункции. Для установления диагноза необходимо помимо методов диагностики органических заболеваний (пальпация половых органов, лабораторные, инструментальные исследования) применение специфических сексологических методов обследования, среди кото-



рых клинико-сексологический метод является основным [2, 3, 20]. Так, сбор сексуального анамнеза позволяет сопоставить время возникновения проявлений органического заболевания и сексуальной дисфункции. Метод предписывает врачу не останавливаться на первом, даже очевидном, выраженном проявлении сексуальной дисфункции, а выявлять все нарушения с начала половой жизни, их причины, сколь бы мало-значительными они не казались на первом этапе.

При развитии депрессии, ипохондрического расстройства, синдромов дезактуализации сексуального поведения и детренированности необходимо критически относиться к данным сексологических и других стандартных опросников самооценки. Однако иногда использование этих методов необходимо для оценки результатов оперативного лечения. Если имеются синдромы дезактуализации сексуального поведения или детренированности, то врач может предложить пациенту заполнить соответствующий опросник в хронологической модификации. Так, в случае развития синдрома дезактуализации сексуального поведения у пациента, которому предстоит радикальная простатэктомия по поводу рака предстательной железы, при заполнении опросника международного индекса эректильной функции (МИЭФ) половая жизнь оценивается не за последние 4 недели, а за 4 недели, предшествовавшие получению информации о подозрении на рак предстательной железы [16, 22, 35].

Лечение сексуальных дисфункций должно быть этиологическим, патогенетическим, симптоматическим.

Воздействие на органическую составляющую заболевания – системообразующий этиотропный компонент лечения симптоматических сексуальных дисфункций. Это достигается не только устранением патоморфологических причин: фимоза, короткой уздечки, искривления полового члена. Купирование субъективных проявлений заболевания (боли, дизурии, интоксикации) приводит к ликвидации сенсорного психотравмирующего компонента. Необходимо стремиться остановить прогрессирование заболевания. Так, при атеросклерозе показаны коррекция образа жизни, диета, медикаментозное устранение дислипидемии, профилактика тромбэмболических осложнений. Если причина симптома-

тической сексуальной дисфункции – неврологическое заболевание (сахарный диабет, дисциркуляторная энцефалопатия, атеросклероз), то для лечения основного заболевания привлекается соответствующий специалист. Осознание пациентом положительных результатов лечения и контроля над состоянием через влияние на сферу ratio просветляет внутреннюю картину болезни, устраняет негативный эмоциональный фон.

Для патогенетической терапии больных с соматогенными психическими расстройствами может быть полезна помощь психотерапевта.

К лекарственным средствам симптоматического действия с доказанной эффективностью относятся ингибиторы фосфодиэтилэстеразы 5 типа, альпростадил, антидепрессанты, ингибирующие обратный захват серотонина, местные анестетики, ненаркотические анальгетики [8]. Симптоматическим действием обладают применение вакуумно-констрикторных устройств, эректоров, имплантация протезов полового члена.

Хотелось бы обратить внимание на то, что оперативные методы лечения сексуальных дисфункций, не принеся желаемого результата, даже если физиологически сексуальность осталась на прежнем уровне, субъективно снижают сексуальную удовлетворенность за счет стигматизации (рубцы, изменения анатомии, субъективного образа тела, нежелание выглядеть в глазах полового партнера в статусе прооперированного, послеоперационная боль) и психотравмы.

Лечение органической патологии автоматически не устраняет сексуальную дисфункцию. Среди специфических сексологических методов лечения центральное место занимает вариант телесно-ориентированной психотерапии – секс-терапия [2, 3, 4, 8, 10, 20, 26, 29, 36-38]. В соответствии с задачами последняя подразделяется нами на аналитическую, обучающую, корригирующую, поддерживающую, реактивирующую, адаптационно-компенсаторную. Так, после устранения фимоза может понадобиться корригирующая секс-терапия, направленная на выработку нового телесного стереотипа достижения оргазма. При синдроме детренированности с утратой сексуального влечения необходима реактивирующая терапия функциональной системы, обеспечивающей сексуальность. Данный вид воздействия является неотъемлемым элементом реабилитации

после оперативного лечения сексуальных дисфункций, так как операция восстанавливает анато-физиологические соотношения, но автоматически не восстанавливает психический и телесный стереотипы сексуальности. При формировании патологической доминанты страха, боли проводится аналитическая и корригирующая терапия. Последняя имеет десенсибилизирующую и отвлекающую направленность. При таких неустраняемых нарушениях, как гипооргазмия вследствие ретроградной эякуляции или олигоспермии, – адаптационное лечение, включающее усиление сексуальной стимуляции в паре, изменение техники полового акта, развитие красочности сексуальных переживаний. При неустраняемых нарушениях, приводящих к выпадению отдельных феноменов сексуальности (орхэктомия или медикаментозная андрогенная блокада при раке предстательной железы) показаны экзистенциальная психотерапия и компенсаторно-заместительная секс-терапия, заключающаяся в использовании видеопродукции, фалло-имитаторов, петтинга, других некоитальных форм половой жизни.

Если уролог не владеет специфическими сексологическими методами диагностики и лечения, то наряду с лечением урологической патологии необходимо направить пациента к сексологу.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Специфические механизмы развития симптоматических сексуальных дисфункций при урологических заболеваниях реализуются через нарушение нейрогуморальной, эрекциионной и эякуляторной составляющих копулятивного цикла. Неспецифическими механизмами является формирование патологической доминанты, развитие соматогенных психических расстройств, синдрома дезактуализации сексуального поведения и синдрома детренированности. Сложность диагностики сексуальных дисфункций в их полиэтиологичности. Верификация органической патологии не всегда позволяет считать ее единственной или основной причиной дисфункции. Для оказания помощи больным с симптоматическими сексуальными дисфункциями в урологической практике необходимо сочетание методов диагностики и лечения органической патологии, клинико-сексологического метода обследования и специфических сексологических методов лечения. ■

**Резюме:**

В статье впервые приведена классификация урологических заболеваний, вызывающих сексуальные дисфункции, на основе принятого в российской сексологии принципа нарушения составляющих копулятивного цикла по Г.С. Васильченко. Систематизированы механизмы развития симптоматических сексуальных дисфункций. Специфические механизмы реализуются через нарушение патогенетическими факторами болезни нейрогуморальной, эрекционной, эякуляторной составляющих копулятивного цикла. Неспецифическими механизмами являются формирование патологической доминанты, развитие соматогенных психических расстройств (астенического синдрома, депрессии, ипохондрического и фобического тревожного расстройств), синдромов дезактуализации сексуального поведения и детренированности. Сложность диагностики сексуальных дисфункций заключается в их полиэтиологичности. Верификация органических заболеваний не всегда позволяет считать ее единственной или основной причиной дисфункции. Воздействие на органическую патологию – системообразующий этиотропный компонент лечения, не обязательно устраняет сексуальную дисфункцию. Оперативные методы лечения, не принесшие желаемого результата, снижают сексуальную удовлетворенность за счет стигматизации (рубцы, изменения анатомии, субъективного образа тела, послеоперационная боль) и психотравмы.

Полноценная помощь состоит в сочетании методов диагностики и лечения органической патологии, клинко-сексологического метода обследования и специфических сексологических методов лечения. Среди последних центральное место занимает вариант телесно-ориентированной психотерапии – секс-терапия, которая в соответствии с задачами подразделяется на аналитическую, обучающую, корригирующую, поддерживающую, реактивирующую, адаптационно-компенсаторную.

**Ключевые слова:** сексуальные дисфункции, урологические заболевания, секс-терапия.

**Key words:** sexual dysfunctions, urological diseases, sex-therapy.

**ЛИТЕРАТУРА**

1. Свядоц А.М. Женская сексопатология. Кишинев: Штиинца, 1991. 184 с.
2. Руководство по сексологии. [Под ред. С. С. Либиха]. СПб.: Питер, 2001. 480 с.
3. Екимов М.В.оргазмические дисфункции у женщин: пособие для врачей. СПб.: ИД СПбМАПО, 2011. 302 с.
4. Вагнер Р., Грин Р. Импотенция: физиология, психология, хирургия, диагностика и лечение. [Пер. с англ.] М.: Медицина, 1985. 240 с.
5. Кротовский Г.С. Медикаментозное лечение эректильных дисфункций. М.: БИНОМ, 1998. 128 с.
6. Лоран О.Б., Щеплев П.А., Нестеров С.Н., Кухаркин С.А. Метод целевого подхода в диагностике и лечении эректильных дисфункций. // Medical Marcet. 1999. Т. 32, № 2. С. 13-19.
7. Аляев Ю.Г., Ахвледиани Н.Д. Преждевременная эякуляция – terra incognita в андрологии. // Врач. 2007. № 7. С. 13-16.
8. Wespes E, Amar E, Eardley I, Giuliano F, Hatzichristou D, Hatzimouratidis K, Montorsi F, Vardi Y. Сексуальная дисфункция у мужчин: эректильная дисфункция и преждевременная эякуляция. [Пер. с англ.] // В кн: EAU Guidelines Office, Arnhem, The Netherlands, 2009.
9. Урология: национальное руководство. [Под ред. Н.А. Лопаткина]. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011. 1024 с.
10. Андрология: клинические рекомендации. [Под ред. П.А. Щеплева]. М.: ИД «Медпрактика-М», 2012. 156 с.
11. Камалов А.А., Ковалев В.А., Ефремов Е.А. Хронический простатит и половая функция. // Современные аспекты диагностики и лечения хронического простатита: сб. трудов Всероссийской науч.-практ. конф. Курск: Маэстро-Принт, 2000. С. 71-74.
12. Аляев Ю.Г., Винаров А.З., Ахвледиани Н.Д. Хронический простатит и копулятивные нарушения // Врачебное сословие. 2004. № 5-6. С. 6-8.
13. Ефремов Е.А., Дорофеев С.Д., Панюшкин С.М., Бедретдинова Д.А. Сексуальные нарушения при хроническом простатите. // Лечащий врач. 2005. № 10. С. 50-55.
14. Ткачук В.Н. Хронический простатит. М.: Медицина для всех, 2006. 112 с.
15. Кочарян Г.С. Сексуальные дисфункции у больных хроническим простатитом: модели формирования. // Здоровье мужчины. 2012. Т. 41, № 2. С. 114-122.
16. Раднаев Л.Г. Сексуальная функция после радикальной простатэктомии: Дис. ... канд. мед. наук. М., 2011. 18 с.
17. Холодный В.А. Междисциплинарный подход к диагностике и лечению сексуальных дисфункций у больных хроническим простатитом. // Экспериментальная и клиническая урология. 2013. № 1. С. 52-59.
18. Каплан Г.И., Сэдок Б.Дж. Клиническая психиатрия. в 2 т. [Пер. с англ.]. Т. 1. М.: Медицина, 1998. 672 с.
19. Дедов И.И., Калинин С.Ю. Возрастной андрогенный дефицит у мужчин. М.: Практическая медицина, 2006. 240 с.
20. Сексопатология: справочник. [Под ред. Г.С. Васильченко]. М.: Медицина, 1990. 576 с.
21. Эндокринология: национальное руководство. [Под ред. И.И. Дедова, Г.А. Мельниченко]. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2012. 1072 с.
22. Аполихин О.И., Раднаев Л.Г. Стандартизация терминов, методов получения и представления данных по сексуальной дисфункции после радикальной простатэктомии. // Экспериментальная и клиническая урология. 2012. № 1. С. 12-19.
23. Screponi E, Carosa E, Di Stasi SM, Pepe M, Carruba G, Jannini EA. Prevalence of chronic prostatitis in men with premature ejaculation. // Urology. 2001. Vol. 58, N 2. P. 198-202.
24. Горпинченко И.И. Воспалительные заболевания. В кн: Сексология и андрология. [Под ред. Возианова А.Ф., Горпинченко И.И.]. К.: Абрис, 1997. С. 545-588.
25. Келли Г. Основы современной сексологии. [Пер. с англ.] СПб.: Питер, 2000. 896 с.
26. Porst H, Buvat J. Standard practice in sexual medicine. Oxford: Blackwell Publishing, 2006. 401 p.
27. Sotomayor M. The burden of premature ejaculation: the patient's perspective. // J. Sexual Medicine 2005. Vol. 2. P. 110-114.
28. Карвасарский Б.Д. Неврозы: руководство для врачей. М.: Медицина, 1990. 225 с.
29. Либих С.С. Сочетание нарушений половой функции у мужчин и женщин. В кн: Руководство по андрологии. [Под ред. О.Л. Тиктинского]. Ленинград: Медицина, 1990. С. 222-233.
30. Salonia A, Zanni G, Gallina A, Saccà A, Sangalli M, Naspro R, Briganti A, Farina E, Roscigno M, Dapozzo LF, Rigatti P, Montorsi F. Baseline potency in candidates for bi-lateral nerve sparing radical retropubic prostatectomy. // Eur Urol. 2006. Vol. 50, № 2. P. 360-365.
31. Visser MR, van Lanschot JJ, van der Velden J, Koek JJ, Gouma DJ, Spangers MA. Quality of life in newly diagnosed cancer patients waiting for surgery is seriously im-paired. // J. Surg. Oncol. 2006. Vol. 93. P. 571-577.
32. Katz DA, Jarrard DF, McHorney CA, Hillis SL, Wiebe DA, Fryback DG. Health perceptions in patients who undergo screening and workup for prostate cancer. // Urology. 2007. Vol. 69. P. 215-220.
33. McGovern PM, Gross CR, Krueger RA, Engelhard DA, Cordes JE, Church TR. False-positive cancer screens and health-related quality of life. // Cancer Nurs. 2004. Vol. 27. P. 347-352.
34. Papadoukakis S, Kusche D, Stolzenburg JU, Truss MC. Reconsidering the use of the International Index of Erectile Function questionnaire in evaluating the preoperative erectile function status of patients undergoing radical prostatectomy. // BJU Int. 2007. Vol. 100. P. 368-370.
35. Karakiewicz P, Shariat SF, Naderi A, Kadmon D, Slawin KM. Reliability of remembered International Index of Erectile Function domain scores in men with localised prostate cancer. // Urology. 2005. Vol. 65. P. 131-135.
36. Крадохвил С. Психотерапия семейно-сексуальных дисгармоний. [Пер. с чешского]. М.: Медицина, 1991. 336 с.
37. Кемпер И. Практика сексуальной психотерапии. в 2 т. [Пер. с нем.] М.: Изд. группа «Прогресс «Культура», изд-во агентства «Яхтсмен», 1994 Т. 1: 288 с, Т. 2: 192 с.
38. Кочарян Г.С., Кочарян АС. Психотерапия сексуальных расстройств и супружеских конфликтов. М.: Медицина, 1994. 224 с.

# Вода натуральная минеральная природная



## CERELIA – ВОДА РИМСКИХ ИМПЕРАТОРОВ

Обладает уникальным лечебным  
и профилактическим эффектом



### Лечебные свойства минеральной воды Черелия (Cerelia):

- Снижает кислотность мочи
- Уменьшает концентрацию солей в моче
- Приводит к уменьшению размера камней почек
- Усиливает диурез
- Способствует выведению мелких камней из мочевыводящей системы (почке, мочеточников, мочевого пузыря).
- Усиливает процесс отхождения фрагментов конкрементов после их разрушения методом ДЛТ и КЛТ
- Тормозит и предотвращает развитие рецидивного нефролитиаза
- Способствует выведению бактерий и продуктов их жизнедеятельности из мочевыводящих путей
- Снижает вероятность воспалительных осложнений при нефролитиазе

### Химический состав, мг/л

Ионы Кальция Ca <sup>++</sup> .....	120 - 130
Ионы Магния Mg .....	10 - 15
Ионы Хлорида Cl <sup>-</sup> .....	менее 5
Ионы Кремния Si .....	17 - 20
Ионы Сульфата SO <sub>4</sub> .....	7 - 10
Ионы Гидрокарбоната HCO <sub>3</sub> ...	395 - 415
Ионы Натрия и Калия Na <sup>+</sup> K ....	менее 10
Уровень минерализации, г/л: .	0,45-0,50



Официальный  
дистрибьютор

127051, Москва,  
Петровский бул., 13  
+7(495)708-4769

[www.cerelia.ru](http://www.cerelia.ru)



Wellness  
Philosophy

# Новые принципы профилактики обострений хронического абактериального простатита

## New principles of prophylaxis of chronic non-bacterial prostatitis recurrences

S.D. Dorofeev, L.V. Kudryavceva, R.A. Khromov

Chronic prostatitis (CP) is well known for its recurrent wavelike course with interchange of remissions and recurrences. Prostate could be especially sensitive to the effects of risk factors during periods of seasonal recurrences. Many medications and biologically active supplements are used for recurrence prevention. One of the medications, which shows multiple organotropic actions with regard to prostate is Afala, purified antibodies to PSA.

The aim of the study was to estimate efficacy of Afala for recurrence prevention in patients with chronic prostatitis.

The investigation cohort consisted of 60 patients with non-bacterial CP in the phase of remission, patients were divided between two groups, 30 men in each group: patients of the study group received Afala during 1 month in advance to the time of the season-dependent recurrences, and control group patients didn't receive any medications for recurrence prevention. Recurrence of CP was evident in 10 patients on Afala and in 18 patients of the control group, with 11 and 24 recurrence episodes in these groups, correspondingly. The symptomatic assessment showed that the symptoms severity was different between the groups, with mild symptoms in study group and moderate and severe symptoms in the control group. No adverse effects were registered in the study group, related to the intake of Afala.

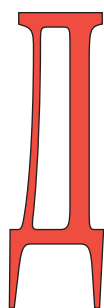
Drawing a conclusion, Afala could be used in patients with CP to prevent recurrences and to dampen the severity of the concomitant symptoms.

С.Д. Дорофеев<sup>1</sup>, Л.В. Кудрявцева<sup>2</sup>, Р.А. Хромов<sup>3</sup>

<sup>1</sup>ФГБУ «НИИ урологии» Минздрава России

<sup>2</sup>Первый МГМУ им. И.М. Сеченова

<sup>3</sup>ГКБ №57



Для хронического простатита (ХП), как и для большинства хронических заболеваний, типично рецидивирующее волнообразное течение с чередованием периодов ремиссий, характеризующихся ослаблением или исчезновением проявлений болезни, и обострений. При каждом обострении функциональное и морфологическое состояние предстательной железы может ухудшаться, приводя к усилению прежних, или появлению новых симптомов, т.е. к прогрессированию болезни.

Особенно восприимчивой к воздействию факторов риска становится предстательная железа (ПЖ) в периоды сезонных обострений ХП, которые случаются, как правило, дважды в год – осенью и в начале весны, и связаны со снижением общей сопротивляемости организма, ослаблением местного иммунитета, спазмом сосудов микроциркуляторного русла и гладкой мускулатуры.

Как среди пациентов, так и среди врачей бытует мнение о неизлечимости хронических болезней. И, действительно, вернуть орган в то состояние, в котором он пребывал до болезни, в большинстве случаев невозможно. Но врач и не должен ставить перед собой такой заведомо невыполнимой задачи. Цель лечения должна быть другой – прервать течение воспалительного процесса, восстановить, насколько это возможно, функцию органа, улучшить качество жизни пациента (устранить или уменьшить выраженность симптоматики) и удерживать эти позиции максимально долго, т.е. постараться вывести заболевание в максимально длительную ремиссию. И в этом существенную роль играют своевременно принимаемые меры профилак-

тики, причем всех ее видов – от индивидуальной до общественной и от первичной до третичной.

Комплекс профилактических мероприятий при ХП включает изменение образа жизни (устранение факторов риска, в т.ч. сезонной гиподинамии, переохлаждений, отказ от алкогольных напитков, ограничение приема острой и другой раздражающей, а также жирной пищи, нормализацию работы кишечника – устранение запоров. Важными являются установление оптимального ритма и интенсивности сексуальной активности, отказ от применения прерванного полового акта и принудительной задержки семяизвержения с целью удлинения полового акта, от длительного сексуального возбуждения, не закончившегося оргазмом); предотвращение инфицирования половых путей (отказ от случайных или беспорядочных сексуальных контактов, особенно без применения средств контрацепции); нормализацию режима мочеиспускания); применение лечебной физкультуры; своевременное лечение очагов хронической инфекции (в первую очередь в органах мочеполовой системы, в полости рта, носо- и ротоглотке, а также кишечнике).

Для профилактики обострений ХП применяют много лекарственных препаратов и биологически активных добавок, имеющих целью укрепление общего и местного (мукозального) иммунитета, улучшение секреторной функции ПЖ, нормализацию кровообращения в органе, своевременную элиминацию патогенных и условно-патогенных микроорганизмов, устранение конгестивных явлений в органах малого таза в целом и предстательной железе, в частности.

Одним из препаратов, обладающих многоплановым органотропным дейст-

вием на ПЖ, является Афала, представляющая собой антитела к ПСА. Влияние препарата основано на способности сверхмалых доз антител к эндогенным регуляторам (в т.ч. ПСА) изменять через систему естественных антител их (регуляторов) активность и характер действия.

ПСА служит эндогенным регулятором разнообразных процессов в мужском организме. Все функции этого вещества, продуцируемого ПЖ, возможно, еще не установлены. Основной его «задачей», как протеолитического фермента, является поддержание агрегатного состояния эякулята, т.е. его разжижение в результате расщепления семиногелина 1 и 2, и фибронектина. ПСА также принимает участие в расщеплении Lys-плазминогена до биологически активных фрагментов, антиангиогенная активность которых сопоставима с активностью ангиостатина. Помимо этого ПСА тормозит пролиферацию, миграцию и инвазию эндотелиальных клеток, блокирует действие ангиогенных факторов на эндотелий, а также стимулирует метаболические и пролиферативные процессы в эпителиальных клетках ПЖ посредством воздействия на белок, связывающий инсулиноподобный фактор роста [1].

Большой интерес вызывает роль ПСА в возникновении и поддержании воспалительного процесса при ХП. В нормальной ПЖ большая часть ПСА поступает в эякулят, разжижая его, и только 0,1% абсорбируется через базальную мембрану в кровь. При воспалительном процессе в результате действия медиаторов воспаления на ткани ПЖ нарушается барьерная функция простатических эпителиальных клеток, их базальной мембраны и базальной мембраны и эндотелия кровеносных сосудов [2]. Нарушение барьера между тканью ПЖ и сосудистым руслом приводит к повышению концентрации ПСА в сыворотке крови, характерному и для воспалительного процесса, и для злокачественного новообразования. Кроме того, ПСА выходит за пределы кровеносных сосудов и простатических ацинусов в ткань железы, где, являясь протеолитическим ферментом, усиливает процессы воспаления [3].

По данным Penne G. et al. концентрация интерлейкина-8 в спермальной плазме больных хроническим простатитом/симптомом хронической тазовой боли (СХТБ) прямо зависит от выраженности симптоматики и уровня ПСА, что свидетельствует об участии ПСА в

развитии и поддержании воспалительного процесса [4].

Motrich RD et al. [5] показали, что преимущественно у больных хроническим неинфекционным простатитом выявляются высокие уровни ИНФ-гамма-секретирующих лимфоцитов, пролиферация которых происходит в ответ на собственные антигены ПЖ, такие как ПСА и ПАП (простатическая кислая протеаза). Кроме того, у этих пациентов был отмечен высокий уровень провоспалительных цитокинов (IL-1 и TNF-alpha) в семенной жидкости, что говорит о местном воспалении. Авторы предполагают, что ИНФ-гамма-секретирующие лимфоциты могут быть вовлечены в воспалительный процесс в ПЖ и, следовательно, могут менять свою биологическую функцию. Участие ПСА в воспалительном процессе подтверждается и другими авторами. На основании проведенного исследования Kodak et al. [6] пришли к выводу о том, что ПСА индуцирует провоспалительную реакцию, проявляющуюся в повышении секреции ИНФ-гамма из НК-клеток (клеток-киллеров). Свое действие ПСА оказывает не непосредственно, а стимулируя CD14-моноциты, которые секретирует фактор, активирующий НК-клетки.

Исходя из изложенных выше фактов, напрашивается гипотеза о том, что, регулируя активность ПСА, можно влиять на интенсивность воспалительного процесса в ПЖ.

Доклинические исследования препарата Афала подтвердили противовоспалительный эффект: у животных, которым давали с пищей препарат, были менее выражены признаки острого асептического воспаления ПЖ, а также дистрофические и склеротические изменения, как результат хронического воспалительного процесса. Выявлено увеличение под действием препарата концентрации ионов цинка в ткани ПЖ и улучшение ее функционального состояния [7].

## ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

На основании анализа данных клинических исследований доказано, что Афала умеренно уменьшает выраженность асептического воспаления в органе и степень отека (что выражается в уменьшении объема ПЖ, дизурии, в т.ч. obstructивной и ирритативной симптоматики, боли и дискомфорта, вызванных

простатитом), лейкоцитарную инфильтрацию, нормализует секреторную функцию (увеличивается количество лецитиновых зерен в секрете) [8, 9].

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Чтобы подтвердить влияние препарата на течение воспалительного процесса в ПЖ, мы провели исследование эффективности препарата Афала в профилактике обострений у пациентов с хроническим абактериальным простатитом (влияние на частоту и степень выраженности обострений).

Исследуемая популяция состояла из 60 пациентов в возрасте от 18 лет и старше с ХП НИН IIIA в стадии ремиссии, т.е. с числом лейкоцитов в секрете ПЖ (СПЖ) при микроскопическом исследовании не более 10 в поле зрения (при 400 кратном увеличении) и количестве бактериальной флоры в постмассажной порции мочи при бактериологическом исследовании менее 10<sup>3</sup> КОЕ/мл. Непременным условием включения пациента в исследование было отсутствие клинических проявлений заболевания (по результатам анкетирования).

На период исследования исключался прием лекарственных препаратов (кроме исследуемого), а также лечебных процедур, могущих повлиять на состояние нижних мочевых путей и органов мужской половой системы (альфа-адреноблокаторов, спазмолитиков, антибактериальных, холинергических и антихолинергических средств, экстрактов растительного и животного происхождения для лечения заболеваний ПЖ, массажа ПЖ, физиотерапевтических методов и т.п.).

Перед включением в исследование пациентам проводили анкетирование с помощью опросника симптомов хронического простатита НИН-CPSI, забор секрета ПЖ для микроскопического и бактериологического исследований и исследование соскоба слизистой уретры на ИППП (Chlamydia trachomatis, Mycoplasma hominis, Ureaplasma urealyticum, Neisseria gonorrhoeae, Trichomonas vaginalis и Candida alb.) методом ПЦР с целью исключения инфекционного характера воспалительного процесса. Обследование повторяли в сокращенном виде по истечении 30-дневного курса профилактики (заполнение опросника НИН-CPSI и микроскопическое исследование СПЖ) и через полтора месяца после окончания курса профилактики, т.е. в конце

периода сезонного обострения. Такое обострение, как и профилактическая терапия, проводились дважды – весной и осенью (таблица 1).

Временные периоды сезонных обострений ХП были установлены путем анализа частоты обращений пациентов за амбулаторной помощью. Было выяснено, что наибольшее число обострений приходится на октябрь-ноябрь и март-апрель. Терапия, имеющая целью профилактику обострений ХП, должна предшествовать периодам обострений, поэтому курсы лечения проводили в начале осени (с середины сентября по середину октября) и в конце зимы – начале весны (с середины февраля по середину марта) (рис. 1).

Все пациенты, включенные в исследование, были разделены на две группы по 30 человек:

- Пациенты основной группы для профилактики обострения ХП получали препарат Афала по 2 таблетки 1 раз в сутки сублингвально в течение месяца в периоды, предшествующие времени наиболее частых сезонных обострений ХП.

- Пациенты контрольной группы (30 человек) не получали препаратов для профилактики обострения ХП.

Если с момента начала курса профилактики и до окончания периода сезонных обострений у пациента появлялись симптомы простатита, ему производили анкетирование с помощью анкеты NIH-CPSI и забор СПЖ вне графика для подтверждения (или опровержения) факта обострения ХП. Если обострение подтверждалось, пациенту назначали стандартную терапию, используемую для его лечения. После купирования обострения и нормализации количества лейкоцитов в СПЖ, пациентам вновь назначали препарат Афала по 2 таблетки 1 раз в сутки с целью профилактики. Таким образом, сезонные обострения суммировались с середины сентября до конца ноября (осенний период) и с середины февраля до конца апреля (весенний период).

Обострением ХП считали появле-

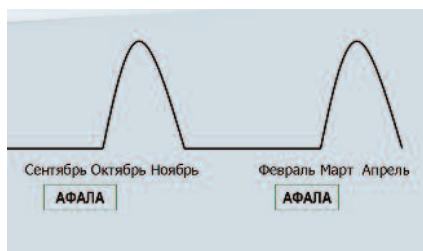


Рис. 1. Назначение препарата Афала перед сезонными обострениями ХП

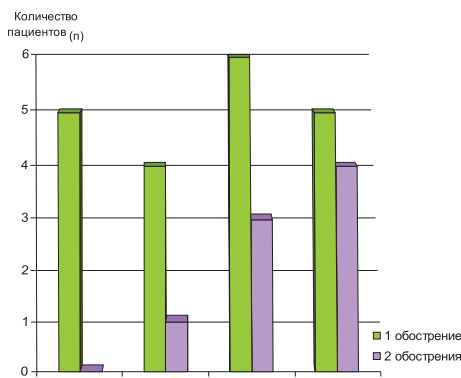


Рис. 2. Число обострений ХП у пациентов обеих групп в ходе исследования

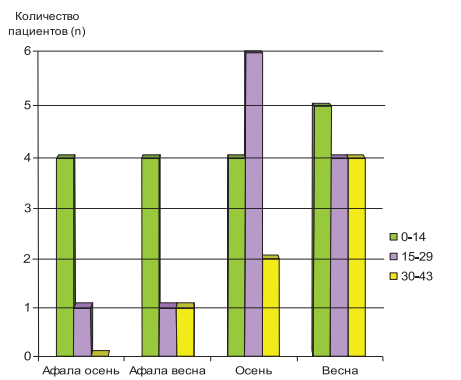


Рис. 3. Степень выраженности симптомов обострения ХП у пациентов обеих групп по шкале NIH-CPSI

ние характерных симптомов на фоне активизации воспалительного процесса, подтвержденной данными микроскопического исследования секрета предстательной железы (число лейкоцитов более 10 в поле зрения).

Кроме числа обострений ХП, зафиксированных в эти периоды, подсчитывали число пациентов с повторными обострениями, а также выраженность симптоматики обострений по шкале NIH-CPSI: от 0 до 14 баллов – мало выра-

женная симптоматика, 15-29 – умеренная симптоматика и от 30 до 43 – выраженная симптоматика.

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

За весь период исследования обострения развились у 10 пациентов (33,3%), принимавших с профилактической целью препарат Афала и у 18 пациентов (60%) из контрольной группы (рис.2).

Всего зарегистрировано 11 обострений в основной группе и 24 обострения в контрольной. При этом в первой группе у 9 пациентов развилось по одному обострению и только у одного пациента (3,3% всех пациентов этой группы) обострение возникло дважды. Среди 30 пациентов, которым не проводилась медикаментозная профилактика ХП, в 11 случаях развилось по 1 обострению и в 7 случаях – по 2 обострения.

Обращает на себя внимание и разная выраженность обострений у пациентов двух групп (рис.3). В основной группе в большинстве случаев (у 8 пациентов) симптомы были незначительно выраженными (0-14 баллов), а у двух – умеренно выраженными (15-29 баллов). И только у одного пациента, которому проводили профилактику обострений препаратом Афала, были зарегистрированы выраженные симптомы (30-43 балла). В контрольной группе картина иная: большая часть обострений (у 10 пациентов) сопровождалась умеренно выраженной симптоматикой (15-29 баллов), а у 6 больных боли, нарушение мочеиспускания и снижение качества жизни носили максимально выраженный характер (30-43 балла).

Таким образом, за период исследования обострения воспалительного процесса развились у меньшего количества пациентов, принимавших препарат Афала по сравнению с контрольной группой. В основной группе также было в семь раз меньше пациентов, имевших повторные обострения – 2,5% (1 пациент) по сравнению с группой плацебо – 17,5% (7 пациентов).

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Настоящее клиническое исследование показало, что применение препарата Афала с целью профилактики обострений воспалительного процесса в ПЖ почти в 2 раза уменьшает вероятность развития обострений ХП. За

Таблица 1. График сезонного обследования (февраль-март; сентябрь-октябрь)

Дни	1	8	38	83
Визиты	1	2	3	4
Анамнез	+			
Заполнение анкеты симптомов хронического простатита NIH-CPSI	+		+	+
Микроскопическое исследование СПЖ	+		+	+
Бактериологическое исследование СПЖ	+			
Исследование на ИППП методом ПЦР	+			
Включение пациента в исследование		+		
Регистрация обострений ХП			+	+

# афала®

принципиально новый подход  
к лечению ДГПЖ и простатита

Для специалистов

Рег. Уд. № 00371 / 01

**У МЕНЯ ВСЁ  
В ПОЛНОМ ПОРЯДКЕ**



- Значительное улучшение уродинамики
- Нормализация половой функции
- Высокое качество жизни

materia  medica  
Новый путь к здоровью!

ООО «НПФ «Материя Медика Холдинг»  
Телефон: +7 (495) 684-4333  
[www.materiamedica.ru](http://www.materiamedica.ru)

время наблюдения в основной группе обострения развились у 10 пациентов (33,3%) и у 18 пациентов контрольной группы (60,0%) и вероятность развития повторных обострений у одного и того же пациента (повторные обострения наблюдались у 1 пациента основной группы и у 7 пациентов, которым профилактика не проводилась).

Прием препарата Афала уменьшает выраженность обострений хронического простатита, в первую очередь боли

(дискомфорта): у большинства пациентов основной группы была зарегистрирована незначительная симптоматика (0-14 баллов) по шкале NIH-CPSI и только у одного обострение заболевания носило выраженный характер. В контрольной группе большая часть обострений (10 случаев) сопровождалась умеренно выраженными симптомами (15-29 баллов), а у 6 пациентов симптоматика ХП и снижение качества жизни были выражены максимально (30-43 балла).

## ВЫВОДЫ

1. Учитывая влияние препарата Афала на симптоматику ХП (в первую очередь боли и воспаление), он может применяться с профилактической целью для уменьшения числа обострений заболевания, а также степени их выраженности.
2. Препарат Афала хорошо переносится пациентами и не вызывает побочных явлений. ■

## Резюме:

Для хронического простатита (ХП) характерно рецидивирующее течение с чередованием периодов ремиссий и обострений. При каждом обострении функциональное и морфологическое состояние предстательной железы (ПЖ) может ухудшаться, приводя к прогрессированию болезни. Особенно часто периоды обострений ХП отмечаются осенью и в начале весны.

Для профилактики обострений ХП применяется много лекарственных препаратов и биологически активных добавок. Одним из препаратов, обладающих органотропным действием на ПЖ, является Афала, представляющая собой антитела к ПСА. Влияние препарата основано на способности сверхмалых доз изменять через систему естественных антител их активность и характер действия.

Авторами проведено исследование эффективности препарата Афала для профилактики обострений у пациентов с хроническим абактериальным простатитом. Исследуемая популяция состояла из 60 пациентов в возрасте от 18 лет и старше с хроническим простатитом NIH IIIA в стадии ремиссии. Пациенты основной группы (30 человек) для профилактики обострения ХП получали препарат Афала в течение месяца дважды в год в периоды, предшествующие времени наиболее частых сезонных обострений ХП. Пациенты контрольной группы (30 человек) не получали препаратов для профилактики обострения ХП.

Перед включением в исследование пациентам проводилось анкетирование по опроснику NIH-CPSI, микроскопическое и бактериологическое исследование секрета ПЖ и исследование соскоба слизистой уретры на ИППП. Обследование повторяли в сокращенном виде по истечении 30-дневного курса профилактики и через полтора месяца после окончания курса профилактики.

Проведенное клиническое исследование показало, что применение препарата Афала почти в 2 раза уменьшает вероятность развития обострений ХП (33,3% против 60,0%) и вероятность развития повторных обострений у одного и того же пациента. Прием препарата Афала также уменьшает выраженность обострений хронического простатита. Таким образом, Афала может применяться у пациентов с хроническим простатитом с профилактической целью для уменьшения количества обострений заболевания, а также степени их выраженности.

**Ключевые слова:** хронический абактериальный простатит, лечение, профилактика, Афала.

**Key words:** antibodies, chronic non-bacterial prostatitis, prevention, recurrence, Afala.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Breul J, Pickl U, Hartung R. Prostate-specific antigen in urine. // Eur Urol. 1994. Vol. 26. P. 18-21.
2. Ellis WJ. Prostate specific antigen density versus prostate specific antigen slope as predictors of prostate cancer in men with initially negative prostatic biopsies // J Urol. 1996. Vol. 156. P. 431.
3. Шангичев А.В. Состояние ферментной антиоксидантной системы крови, секрета простаты и эякулята при стандартном лечении хронического абактериального простатита. // Научные журналы РУДН, Медицина, №3, 2009.
4. Penna G, Mondaini N, Amuchastegui S, Degli Innocenti S, Carini M, Giubilei G, Fibbi B, Colli E, Maggi M, Adorini L. Seminal plasma Cytokines and chemokines in prostate inflammation: interleukin 8 as a predictive biomarker in chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome and benign prostatic hyperplasia. // Eur Urol. 2007. Vol. 51. P. 524-533.
5. Motrich RD, Maccioni M, Molina R, Tissera A, Olmedo J, Riera CM, Rivero VE. Presence of INFgamma-secreting lymphocytes specific to prostate antigens in a group of chronic prostatitis patients. // Clin Immunol. 2005. Vol. 116, N 2. P. 149-157
6. Kodak JA, Mann DL, Klyushnenkova EN, Alexander RB. Activation of innate immunity by prostate specific antigen (PSA). // Prostate. 2006. Vol. 66, N 15. P. 1592-1599
7. Боровская Т.Г., Фомина Т.И., Лоскутова О.П., Баранова О.В., Сергеева С.А., Мартюшев А.В., Эпштейн О.И. Антитела к простатоспецифическому антигену в сверхмалых дозах: влияние на морфологическое и функциональное состояние предстательной железы крыс // Бюлл. эксп. биол. мед. 2002. Прил. 4. С.104-106.
8. Кульчавеня Е.В. Эффективность Афалы в комплексном лечении больных хроническим простатитом // Врачебное сословие. 2007. №5. С.20-25.
9. Ткачук В.Н. Лечение больных хроническим абактериальным простатитом. // Лечащий врач. 2008. №1. С.2-3.



# Эффективность силодозина у пациентов с выраженными симптомами нарушения функции нижних мочевых путей, обусловленными ДГПЖ

## Silodosin efficacy in patients with severe lower urinary tract symptoms due to BPH

A. V. Sivkov, N.G. Keshishev, V.V.Romih, A. V. Malishev, E.N. Gonsales, F.D. Romih

Many clinical studies have shown, that  $\alpha$ 1A selective alpha blockers are more tolerable to patients with benign prostatic hyperplasia (BPH), than non-selective ones. This is especially important consideration in patients with the risk of adverse cardio-vascular effects. One of the new  $\alpha$ 1A selective alpha blockers is silodosin. There is enough evidence, related to the efficacy and safety of silodosin in patients with lower urinary tract symptoms (LUTS) due to BPH. Aim of the observation: evaluation of the efficacy of silodosin in patients with severe LUTS due to BPH. We have included 30 patients with age of 47-75 years with LUTS due to BPH, which received silodosin 8 mg once a day. Observation included 3 visits: V0 – screening, V1 – 5 days after initiation of treatment, V2 – 60 days after treatment initiation. During every visit patients fulfilled the questionnaire IPSS/QoL, underwent uroflowmetry with the estimation of postvoid residual volume (PVR). Efficacy criteria were: changes in IPSS/QoL, Qmax and PVR dynamics. The results showed that silodosin have significantly improved main clinical and urodynamic parameters (IPSS, QoL, Qmax, Qave, Vcomp, Vres), showing rapid onset of the effect. Prominent improvement was observed with regard to IPSS (53.3%) and Qmax (73.3%). It was shown that patients with moderate LUTS demonstrated better improvement while being on silodosin. Patients with IPSS < 18 and Qmax > 10 ml/sec could demonstrate a good response to silodosin.

А.В. Сивков, Н.Г. Кешисhev, В.В. Ромих, А.В. Мальшев, Э.Н. Гонсалес, Ф.Д. Ромих  
ФГБУ «НИИ урологии» Минздрава России

Согласно рекомендациям Европейской Ассоциации Урологов  $\alpha$ 1-адреноблокаторы ( $\alpha$ 1-АБ) являются препаратами выбора (уровень доказательности – 1а, степень рекомендации – А) для лечения пациентов с симптомами нарушения функции нижних мочевых путей (СНМП), вызванных доброкачественной гиперплазией предстательной железы (ДГПЖ) [1].

Многие не прямые сравнения между плацебо-контролируемыми исследованиями, так же, как и не столь многочисленные прямые сравнительные исследования, продемонстрировали одинаковую селективность  $\alpha$ 1-АБ при использовании адекватных дозировок [2, 3]. С другой стороны, различные  $\alpha$ 1-АБ отличаются по переносимости [4, 5]. Селективные  $\alpha$ 1-АБ (тамсулозин, силодозин, альфузозин) пациенты переносят намного лучше, чем другие  $\alpha$ 1-АБ без выраженной подтиповой селективности, такие как доксазозин и теразозин. Это особенно важно в отношении нежелательных явлений со стороны сердечно-сосудистой системы [4, 6].

Тамсулозин обладает умеренной селективностью (примерно в 10-15 раз выше) в отношении  $\alpha$ 1А по сравнению с  $\alpha$ 1В адренорецепторами (АР) и промежуточным средством к  $\alpha$ 1D-АР [7]. Shibata K. и соавт. (1995 г.), Tatemichi S и соавт. (2006 г.) показали высокую селективность нового  $\alpha$ 1-АБ силодозина к  $\alpha$ 1А-АР. Силодозин не только имеет значительно более высокую селективность в отношении  $\alpha$ 1А-АР по сравнению с  $\alpha$ 1В-АР (> 100 раз), но обладает селективностью и в отношении  $\alpha$ 1А по сравнению с  $\alpha$ 1D-АР (примерно в 50 раз) [8-11]. Селективность силодозина выше селективности тамсулозина примерно в 16 раз [11]. Следует отметить, что  $\alpha$ 1А-АР располагаются преимущественно в

простатической части уретры и играют главную роль в обеспечении сокращения предстательной железы [12, 13], в то время как  $\alpha$ 1В- и  $\alpha$ 1D-АР располагаются в кровеносных сосудах и вызывают их дилатацию [14]. Исходя из этих данных, можно предположить, что высокая селективность силодозина в отношении рецепторов подтипа  $\alpha$ 1А должна приводить к лучшей переносимости со стороны сердечно-сосудистой системы без потери эффективности в отношении симптомов нарушения функции мочевого тракта по сравнению с менее селективными  $\alpha$ 1-АБ.

Для оценки клинической эффективности и безопасности силодозина у больных с СНМП, обусловленных ДГПЖ, были проведены три больших двойных слепых рандомизированных клинических исследования III фазы с режимом дозирования силодозина 8 мг 1 раз в сутки [15, 16]. Два исследования были проведены в США (рандомизировано 923 пациента), а одно – в Европе (рандомизировано 955 пациентов). В отличие от американских исследований, которое включало группу силодозина и плацебо, дизайн европейского исследования включал три группы пациентов: группу силодозина, группу тамсулозина (тамсулозин 0,4 мг 1 раз в день) и группу плацебо. Пациенты были рандомизированы в группы плацебо и активного 12-недельного лечения после 4-недельного вводного периода приема плацебо (так называемого периода "отмывания"). Рандомизацию осуществляли в отношении 1:1 в США и 2:2:1 (1 – в группу плацебо) в европейском исследовании.

Критерии включения во всех этих исследованиях были одинаковыми: IPSS  $\geq$  13 баллов, максимальная скорость потока мочи (Qmax) 4-15 мл/с при минимальном объеме мочеиспускания  $\geq$  125 мл. Основным критерием, по которому

определяли эффективность силодозина в исследованиях, было изменение общего балла шкалы IPSS на фоне лечения. Также оценивали изменения по отдельным показателям шкалы IPSS и динамике Qmax.

В американских исследованиях в группе силодозина было отмечено достоверное уменьшение общего балла IPSS при сравнении с плацебо – 2,8 (95% ДИ; –3,6, –2,0) ( $p < 0,0001$ ). Подобные изменения отмечены и в европейском исследовании: силодозин против плацебо – 2,2 (95% ДИ; –3,2, –1,3) ( $p < 0,001$ ), тамсулозин против плацебо – 1,9 (95% ДИ; –2,8, –0,9) ( $p < 0,001$ ).

При анализе динамики симптомов накопления и опорожнения отмечена тенденция большей эффективности в отношении симптомов опорожнения. Улучшение по сравнению с плацебо по подшкале IPSS симптомов опорожнения в американских исследованиях достигло – 1,9 (95% ДИ; –2,4, –1,4) ( $p < 0,0001$ ), а в европейском исследовании – 1,7 баллов (95% ДИ; –2,2; –1,1) ( $p < 0,001$ ). Улучшение по подшкале IPSS симптомов накопления по сравнению с плацебо в американских исследованиях составило – 1,0 (95% ДИ; –1,3, –0,6) ( $p < 0,0001$ ), а в европейском исследовании – 0,7 баллов (95% ДИ; –1,1; –0,2) ( $p = 0,002$ ). В европейском исследовании силодозин оказался несколько эффективнее тамсулозина ( $p > 0,05$ ) не только в снижении общего значения IPSS (–7,0 против –6,7), но и по подшкалам накопления (–0,7 против –0,6) и опорожнения (–1,7 против –1,4).

Во всех исследованиях было показано, что изменение Qmax наступает в пределах 2–6 часов после приема первой дозы силодозина. При этом, изменение общего показателя IPSS, по сравнению с исходным, отмечено через 3–4 дня после начала лечения. К моменту завершения американских исследований Qmax в группе пациентов, получавших силодозин, статистически достоверно увеличилась на 2,6 мл/с ( $p < 0,0007$  против плацебо). В отличие от американских исследований, в европейском исследовании во всех группах изменения Qmax были статистически недостоверны: в группе силодозина Qmax увеличилась на 3,77 мл/с ( $p = 0,089$  против плацебо), в группе тамсулозина – на 3,53 мл/с ( $p = 0,221$  против плацебо), в группе плацебо – на 2,93 мл/с.

Среди нежелательных явлений на фоне лечения силодозином наиболее часто наблюдали нарушения эякуляции (21,5% против 0,8% в группе плацебо) и головокружение (1,8% против 0,8% в группе плацебо). Другие нежелательные

явления, которые отмечали хотя бы у 1% пациентов, включали ортостатическую гипотензию, заложенность носа, головную боль (все по 1,3%) и диарею (1,0%).

На основании полученных результатов этих трех исследований авторы сделали вывод о высокой эффективности и безопасности силодозина (8 мг в 1 раз в день) при лечении СНМП, обусловленных ДГПЖ.

Целью нашего клинического наблюдения была оценка эффективности силодозина у пациентов с выраженными симптомами нарушения функции нижних мочевых путей, обусловленных ДГПЖ.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В клиническое наблюдение было включено 30 больных в возрасте от 47 до 75 лет с СНМП, вызванных ДГПЖ, которые в течение 60 дней принимали силодозин в дозе 8 мг 1 раз в день, одновременно с приемом пищи. В наблюдение включали амбулаторных и стационарных пациентов, давших письменное согласие и соблюдающих указания врача, относительно назначенной терапии. Выраженность СНМП по шкале IPSS должна была быть более 7 баллов, Qmax более 5 и менее 15 мл/с, объем остаточной мочи – не более 200 мл, а объем предстательной железы – более 25 см<sup>3</sup>, при уровне ПСА не превышающем 4 нг/мл.

Наблюдение включало 3 визита: V0 – скрининг; V1 – через 5 дней после начала лечения и V2 – через 60 дней после начала лечения. На каждом визите пациенты заполняли анкеты IPSS и QoL, им выполняли урофлоуметрию с определением объема остаточной мочи. Эффективность лечения оценивали по изменению баллов шкал IPSS и QoL, динамике Qmax и объема остаточной мочи.

Полученные результаты обрабатывали с помощью статистической программы «STATISTICA for Windows», версии 6,0 (StatSoft Inc., США).

**Таблица 2. Динамика СНМП и основных параметров мочеиспускания на фоне приема силодозина (n=30; M±m)**

	V0	V1	V2
IPSS	19,7±0,81	16,8±1,05 $p < 0,001$	15,6±1,50 $p1 < 0,01$ $p2 = 0,31$
QoL	4,13±0,24	3,90±0,23 $p = 0,07$	3,63±0,25 $p1 < 0,001$ $p2 < 0,05$
Qmax (мл/с)	10,8±0,52	13,7±0,99 $p < 0,001$	16,4±1,42 $p1 < 0,001$ $p2 < 0,01$
Qave (мл/с)	6,07±0,28	8,87±1,68 $p = 0,12$	8,50±0,67 $p1 < 0,001$ $p2 = 0,84$
Vcomp (мл)	298±11,1	297±9,51 $p = 0,96$	326±11,8 $p1 < 0,05$ $p2 < 0,05$
Vres (мл)	60,9±9,48	45,7±7,25 $p < 0,03$	32,6±6,90 $p1 < 0,001$ $p2 < 0,01$

p-сравнение V0-V1; p1-сравнение V0-V2; p2-сравнение V1-V2

## РЕЗУЛЬТАТЫ

У большинства пациентов, включенных в наблюдение, до начала лечения были зарегистрированы выраженные СНМП и объективные параметры нарушенного мочеиспускания (табл. 1). Средний показатель IPSS составил 19,7±0,81 баллов, QoL 4,13±0,24 балла, а Qmax 10,8±0,52 мл/с. То есть, группу пациентов включенных в наблюдение, в целом, можно рассматривать, как группу с выраженными СНМП и нарушениями мочеиспускания.

**Таблица 1. Количество пациентов с выраженными СНМП и нарушениями мочеиспускания**

Параметр мочеиспускания	Количество пациентов (%)
IPSS > 18	60% (n=18)
QoL > 4	63% (n=19)
Qmax < 10 мл/сек	40% (n=12)
Vres > 100 мл	23% (n=7)

Известно, что больные с выраженными СНМП хуже поддаются консервативному лечению  $\alpha 1$ -АБ [1]. Тем не менее, уже через 5 дней после начала терапии силодозином выявлено достоверное ( $p < 0,001$ ) улучшение симптомов на 2,9 балла, достигшее 4,1 балла к 60 дню и Qmax – на 2,9 мл/с ( $p < 0,001$ ) и 5,6 мл/с ( $p < 0,001$ ) соответственно. При этом, показатель качества жизни достоверно ( $p < 0,01$ ) улучшился к концу исследования. Одновременно зарегистрирован статистически достоверный рост средней скорости мочеиспускания (Qave), объема мочеиспускания (Vcomp) и уменьшение среднего объема остаточной мочи (Vres). Динамика всех указанных параметров наглядно представлена в табл. 2. Характерно, что «клинически значимые» изменения по показателям IPSS (уменьшение СНМП > 30% от исходного уровня) и Qmax (увеличение > 25% от исходного уровня) на этапе завершения исследования были зарегистри-

рованы у 53,3% и 73,3% больных, соответственно. Одновременное «клинически значимое» улучшение по двум этим параметрам наблюдали примерно у половины пациентов (46,6%, n=14).

Дополнительно нами был проведен анализ динамики изменения количества пациентов с выраженными СНМП в ближайший и 2-х месячный сроки от начала лечения силодозином (табл. 3).

Динамика изменений по шкалам IPSS, QoL и основных уродинамических показателей различалась у больных с выраженными и умеренными симптомами (табл. 4). Так, для IPSS и Qmax разница между исходными и итоговыми значениями у пациентов с выраженными и умеренными нарушениями составила -19,5% против -42,9% и +35,9% против +58,6% соответственно (p<0,05). В меньшей степени наблюдали разницу показателей качества жизни и объема остаточной мочи.

**ОБСУЖДЕНИЕ**

Полученные в нашей работе результаты согласуются с ранее опубликованными американскими и европейским исследованиями. Интересно отметить, что в упомянутых работах, в отличие от многих других исследований α1-АБ, наблюдали пациентов с выраженными симптомами и значительно нарушенным мочеиспусканием. Так, среднее исходное значение IPSS в Европейском исследовании составило 19,1±4,2 балла [15], в американских исследованиях (объединенные

данные) – 21,3±5,1 балла [16], а в клиническом наблюдении НИИ урологии – 19,7±0,81 балла. При этом исходная величина Qmax была равна 10,7±2,72 мл/с; 8,7±2,6 мл/с и 10,8±0,52 мл/с, соответственно [15, 16].

Достигнутые в ходе лечения изменения по общему баллу IPSS и в американских и в европейском исследованиях были статистически достоверными при сравнении полученных данных с исходными значениями и группой плацебо (p<0,05). В нашем же наблюдении продемонстрировано наличие достоверной разницы (p<0,01) между конечным баллом IPSS (через 60 дней) и показателем IPSS на скрининге (рис. 1). Различия уровней IPSS до и после лечения составили: – 7 баллов или 36,6% (p<0,001) в Европейском исследовании; – 6,4 или 30,1% (p<0,0001) по данным объединенных американских исследований и – 4,1 балла или 20,8% в работе НИИ урологии.

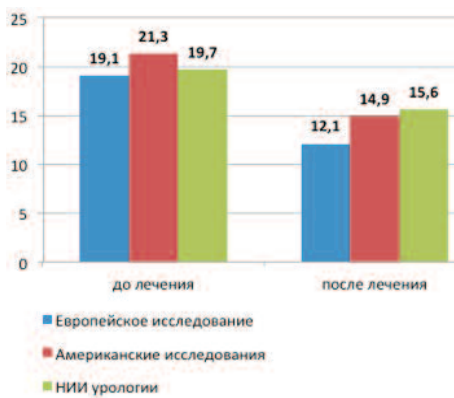


Рис. 1. Сравнительные результаты динамики IPSS в исследованиях силодозина

**Таблица 3. Количество пациентов с выраженными СНМП и параметрами нарушенного мочеиспускания на фоне лечения силодозином (%)**

	V0	V1	V2
IPSS 18–35	60	50	33
QoL 4–6	63	60	50
Qmax < 10 мл/с	40	27	23
Vres > 100 мл	23	10	7

**Таблица 4. Динамика IPSS, QoL, Qmax и Vres у пациентов с выраженными СНМП и нарушениями мочеиспускания**

	n	V0	V1	V2	Динамика V0–V2 (%)
IPSS 18–35	18	22.6	20.3	18.2	- 19,5
IPSS <18	12	15.4	11.6	8.8	- 42,9
QoL 4–6	19	5	4.6	4.4	- 12,0
QoL <4	11	2.6	2.7	2.4	- 7,7
Qmax < 10 мл/с	12	7.8	9.5	10.6	+ 35,9
Qmax >10 мл/с	18	12.8	16.4	20.3	+ 58,6
Vres ≥ 100 мл	7	135.6	87.3	73.3	- 45,9
Vres <100 мл	23	38.1	33	20.3	- 46,7

На фоне терапии силодозином показатель Qmax также показал положительную динамику. Во всех исследованиях отмечена общая тенденция увеличения максимальной скорости потока мочи, однако статистически достоверными являются только изменения Qmax в американских исследованиях при сравнении с плацебо (p<0,0007). В нашем наблюдении мы показали наличие достоверной разницы (p<0,01) между конечным показателем Qmax (через 60 дней) и Qmax на скрининге. Различия уровней Qmax до и после лечения составили: +3,77 мл/с или 35,0% (p=0,89 против плацебо) в Европейском исследовании; +2,6 мл/с или 29,9% (p<0,0007 против плацебо) в американских исследованиях и +5,6 мл/с или 51,8% в работе НИИ урологии (рис. 2). Существенное увеличение Qmax в нашем наблюдении по сравнению с зарубежными исследованиями можно объяснить более высоким исходным значением максимальной скорости потока мочи у наших пациентов и большей однородностью группы по данному показателю.

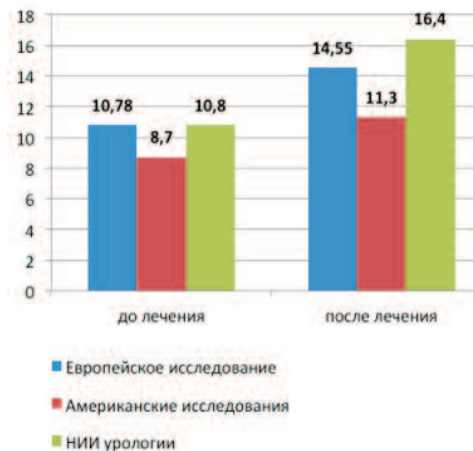



Рис. 2. Сравнительные результаты динамики Qmax в исследованиях силодозина

Следует отметить, что хотя наше наблюдение и не является плацебоконтролируемым, полученные результаты по основным клиническим параметрам статистически достоверны, демонстрируют высокую эффективность изучаемого препарата при лечении пациентов с СНМП, обусловленных ДГПЖ и сопоставимы с данными других широкомасштабных исследований по силодозину.

**ВЫВОДЫ**

На основании клинического наблюдения пациентов с выраженными СНМП и нарушениями мочеиспускания, 

нами сделаны следующие выводы:

- силодозин достоверно улучшает основные клинические симптомы и параметры мочеиспускания (IPSS, QoL, Qmax, Qave, Vcomp, Vres);
- силодозин демонстрирует быстрый терапевтический эффект, статисти-

чески достоверное улучшение через 5 дней лечения зарегистрировано по параметрам IPSS, Qmax и Vres;

- клинически значимое улучшение к 60 дню отмечено у 53,3% по показателю IPSS и у 73,3% – по Qmax;
- у больных в подгруппах с уме-

ренной выраженностью СНМП эффективность применения силодозина выше;

- при IPSS < 18 баллов и Qmax > 10 мл/с можно рассчитывать на более выраженный клинический эффект при лечении силодозином. ■

### Резюме:

Многими клиническими исследованиями показано, что  $\alpha 1A$ - селективные  $\alpha$ -адреноблокаторы пациенты с доброкачественной гиперплазией предстательной железы (ДГПЖ) переносят намного лучше, чем неселективные  $\alpha$ -адреноблокаторы, что особенно важно в отношении нежелательных явлений со стороны сердечно-сосудистой системы. Одним из новых  $\alpha 1A$ - селективных  $\alpha$ -адреноблокаторов является силодозин. Описано немало клинических исследований, посвященных оценке эффективности и безопасности силодозина у больных с симптомами нижних мочевых путей (СНМП), обусловленных ДГПЖ.

Цель нашей работы - оценка эффективности силодозина у пациентов с выраженными СНМП, обусловленных ДГПЖ. Мы наблюдали 30 больных в возрасте от 47 до 75 лет с СНМП, вызванных ДГПЖ, которые принимали силодозин 8 мг 1 раз в день. Клиническое наблюдение включало 3 визита: V0 - скрининг, V1 – через 5 дней после начала лечения, V2 – через 60 дней после начала лечения. На каждом визите пациенты заполняли анкету IPSS/QoL, выполнялась урофлоуметрия с определением объема остаточной мочи. Критериями по которым оценивалась эффективность лечения были изменения баллов по шкале IPSS/QoL, динамика Qmax и объема остаточной мочи.

Полученные результаты показали, что силодозин статистически достоверно ( $p < 0.05$ ) улучшает основные клинические и уродинамические параметры (IPSS, QoL, Qmax, Qave, Vcomp, Vres), демонстрируя быстрый терапевтический эффект. Значимое улучшение было отмечено у 53,3% по показателю IPSS и у 73,3% - по Qmax. Выявлено, что у больных с умеренной выраженностью СНМП эффективность применения силодозина выше. Пациенты с IPSS < 18 баллов и Qmax > 10 мл/с могут рассчитывать на более выраженный клинический эффект при лечении силодозином.

**Ключевые слова:** доброкачественная гиперплазия предстательной железы, симптомы нарушения нижних мочевых путей,  $\alpha$ -адреноблокаторы, силодозин.

**Key words:** benign prostatic hyperplasia, lower urinary tract symptoms, alpha-adrenergic blockers, silodosin.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Matthias Oelke, Alexander Bachmann, Aurelien Descazeaud et al. EAU Guidelines on the Treatment and Follow-up of Non-neurogenic Male Lower Urinary Tract Symptoms Including Benign Prostatic Obstruction. EUROPEAN UROLOGY 64 (2013) 118–140.
2. Milani S., Djavan B. Lower urinary tract symptoms suggestive of benign prostatic hyperplasia: latest updated on  $\alpha 1$ -adrenoceptor antagonists // BJU Int. 2005. Vol. 95, Suppl 4. P. 29-36.
3. Суриков В.Н. Сравнительная оценка эффективности и безопасности применения  $\alpha 1$ -адреноблокаторов у больных доброкачественной гиперплазией предстательной железы. Дисс. к.м.н., Москва, 2004, с.1-34.
4. Суриков В.Н., Ивлева А.Я., Максименко О.К., Сивков А.В. Сравнительная оценка безопасности различных  $\alpha 1$ -адреноблокаторов у больных доброкачественной гиперплазией предстательной железы. Клиническая фармакология и терапия, 2003, том 12, № 4, стр. 32-35.
5. Van Dijk M.M., de la Rosette JJMCH, Michel M.C. Tamsulosin – modified-release and oral-controlled absorption system formulation in the treatment of benign prostatic hyperplasia // Therapy. 2006. Vol. 3. P. 237-246.
6. Nickel J.C., Sander S., Moon T.D. A-meta-analysis of the vascular-related safety profile and efficacy of  $\alpha$ -adrenergic blockers for symptoms related to benign prostatic hyperplasia // Int J Clin Pract. 2008. Vol. 62. P. 1547-1559.
7. Michel M.C., Kenny B.A., Schwinn D.A. Classification of  $\alpha 1$ -adrenoceptor subtypes // Naunyn-Schmiedeberg's Arch Pharmacol. 1995. Vol. 352. P. 1-10.
8. Shibata K., Foglar R., Horie K., Obika K., Sakamoto A., Ogawa S., Tsujimoto G. KMD- 3213, a novel, potent,  $\alpha 1A$ -adrenoceptor-selective antagonist: characterization using recombinant human  $\alpha 1$ -adrenoceptors and native tissues // Mol Pharmacol. 1995. Vol. 48, № 2. P. 250-258.
9. Murata S., Taniguchi T., Muramatsu I. Pharmacological analysis of the novel, selective  $\alpha 1$ -adrenoceptor antagonist, KMD-3213, and its suitability as a tritiated radioligand // Br J Pharmacol. 1999. Vol. 127. P. 19-26.
10. Piao H., Taniguchi T., Nakamura S. et al. Cloning of rabbit  $\alpha 1B$ -adrenoceptor and pharmacological comparison of  $\alpha 1A$ -,  $\alpha 1B$ - and  $\alpha 1D$ -adrenoceptors in the rabbit // Eur J Pharmacol. 2000. Vol. 396. P. 9-17.
11. Tatemichi S., Kobayashi K., Maezawa A., Kobayashi M., Yamazaki Y, Shibata N.  $\alpha 1$ -Adrenoceptor subtype selectivity and organ specificity of silodosin (KMD-3213) // Yakugaku Zasshi. 2006. Vol. 126. P. 209-216.
12. Michel MC, Vrydag W.  $\alpha 1A$ -,  $\alpha 1B$ - and  $\alpha 1D$ -adrenoceptors in the urinary bladder, urethra and prostate. Br J Pharmacol 2006; 147: S88–119.
13. Roehrborn CG. Efficacy of  $\alpha$ -adrenergic receptor blockers in the treatment of male lower urinary tract symptoms. Rev Urol 2009; 11(Suppl 1): S1–8.
14. Guimaraes S, Moura D. Vascular adrenoceptors: an update. Pharmacol Rev 2001; 53: 319–56.
15. Marks LS, Gittelman MC, Hill LA, Volinn W, Hoel G. Rapid efficacy of the highly selective  $\alpha 1A$ -adrenoceptor antagonist silodosin in men with signs and symptoms of benign prostatic hyperplasia: pooled results of 2 phase 3 studies. J Urol. 2013 Jan;189(1 Suppl): S122-8
16. Christopher R. Chapple, Francesco Montorsi, Teuvo L.J. Tammela, Manfred Wirth, Evert Koldewijn, Eldiberto Fernandez Fernandez. Silodosin Therapy for Lower Urinary Tract Symptoms in Men with Suspected Benign Prostatic Hyperplasia: Results of an International, Randomized, Double-Blind, Placebo- and Active-Controlled Clinical Trial Performed in Europe. EUROPEAN UROLOGY 59 (2011) 342-352.

# УРОРЕК®

Силодозин 4мг; 8мг



Учащенное мочеиспускание

Никтурия

Чувство неполного опорожнения мочевого пузыря

**Качество жизни**

ДЛЯ ИДЕАЛЬНОГО СЧЕТА  
в матче против ДГПЖ

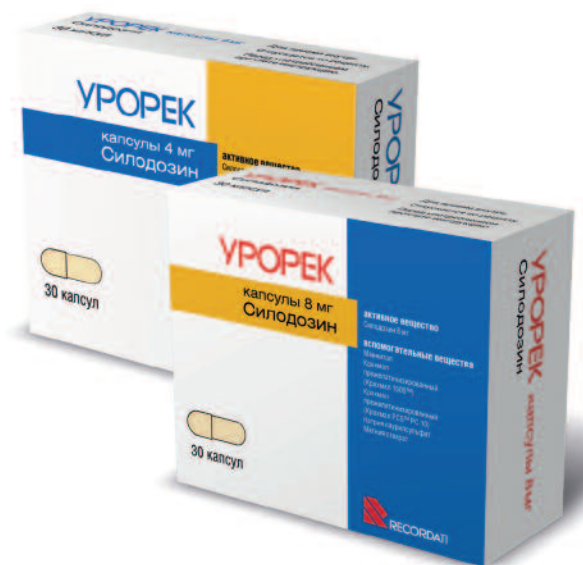
УРОРЕК® является наиболее уроселективным альфа-блокатором. УРОРЕК® способствует облегчению симптомов ДГПЖ, повышая уровень качества жизни пациентов.

- ✓ САМЫЙ УРОСЕЛЕКТИВНЫЙ АЛЬФА-БЛОКАТОР НА СЕГОДНЯШНИЙ ДЕНЬ<sup>1,2,3</sup>
- ✓ БОЛЕЕ ВЫСОКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ В ОТНОШЕНИИ СИМПТОМОВ, ВЫЗЫВАЮЩИХ НАИБОЛЬШЕЕ БЕСПОКОЙСТВО У ПАЦИЕНТОВ (одновременно учащенное мочеиспускание, никтурия и чувство неполного опорожнения мочевого пузыря), по сравнению с тамсулозином<sup>4</sup>
- ✓ ДОКАЗАННАЯ БЕЗОПАСНОСТЬ В ОТНОШЕНИИ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ<sup>4,5</sup>

1. Tatemichi S et al. Yakugaku Zasshi 2006; 126: 209-216  
2. Schwinn DA, Roehrborn CG. Int J Urol 2008; 15: 193-199  
3. Lepor H. Rev Urol 2009; 11: 59-513  
4. Montorsi F. Eur Urol Suppl 2010; 9: 491-495  
5. Silodosin Integrated Summary of Safety, September 2008, data on file

ООО «Русфик». Москва,  
Краснопресненская набережная, 12, ЦМТ, офис 747  
Тел./факс: + 7 495 258 20 06, [www.rusfic.ru](http://www.rusfic.ru)

Для медицинских работников и специалистов здравоохранения.



Регистрационный номер: ЛСР-005971/01-250610

 **RECORDATI**

# Применение комбинированных растительных мочегонных препаратов при уrolитиазе

## The use of combined herbal diuretics for the treatment of urolithiasis

A.A. Gaybullaev, S.S. Kariev,  
B.Sh. Tursunov

The performance only conservative measures as the strengthening of fluid intake regimen for patients with urolithiasis and preurolithiasis is insufficient in the regions with high continental, dry climate and with long seasons of high insolation. This condition demands the additional stimulation of diuresis. Phytodrugs are able to effort the influence to diuresis and urinary factors of lithogenesis. But the dependence between the decrease of lithogenesis activity (estimated on the base of crystalluria grade) and the grade of diuretic effect of extracts is absent. It has been performed the analysis of results of the treatment with complex phytodrugs (Cystone, Canephron N, Solidago serotinae, Phytolisin) of 104 patients with non-complicated calcium urolithiasis and preurolithiasis during 2 months. The index of ionic activity of calcium oxalate joint (AP [CaOx] index) has been chosen as the main criterion of the estimation. The phytodrugs had the different diuretic effect. Cystone increases diuresis in average for 59,9%, Phytolisin – for 42,4%, Solidago serotinae – for 32,95%, Canephron N – for 28,4%. Also Cystone decreased AP [CaOx] index in average for 46,9%, Solidago serotinae – for 39,5%, Canephron N – for 38,4% and Phytolisin – for 28,1%. The changes of index start to get an authentic character after the 20th day of phytotherapy. The changes of index correlate with diuretic effect of phytodrugs, but this dependence is not absolute. It also depends on individual features of complex phytodrugs to change the daily excretion of urinary factors of lithogenesis. Revealed features of phytodrugs should be considered in the metaphylaxis of urolithiasis.

А.А. Гайбуллаев, С.С. Кариев, Б.Ш. Турсунов  
Кафедра Урологии и нефрологии ИУВ, Ташкент, Узбекистан

**В**недрение в практическую урологию современных высокотехнологичных неинвазивных и малоинвазивных способов лечения мочекаменной болезни (МКБ) не снизило актуальности проблемы уrolитиаза. Заболеваемость МКБ продолжает расти, а частота рецидивов остается высокой [1-3]. Причина этого заключается в том, что факторы камнеобразования сохраняются, а метафилактика не позволяет полностью предупредить рецидивы. Поэтому, выставляя диагноз «urolитиаз» (УЛ), мы всегда помним, что в подавляющем большинстве случаев заболевание остается на всю жизнь и проблема предупреждения повторного камнеобразования становится ведущей для этого пациента.

Не следует забывать и о еще большей когорте пациентов, у которых нет камней, но уже наблюдается кристаллурия и часты приступы почечной колики. Их число в 2-10 раз и более превышает число больных с камнями [4-7]. Это больные с преurolитиазом (ПУЛ). Состояние основных биохимических факторов мочи (кальций – Са, магний – Mg, неорганический фосфор – P, оксалат – Ох, рН мочи) и диуреза у пациентов с кальций оксалатным (СаОх) УЛ и ПУЛ не имеют различия. Но при УЛ экскреция мочевой кислоты (Ur) повышена в 4 раза, а экскреция цитратов (Cit) снижена в 1,5 раза по сравнению аналогичной экскреции при ПУЛ ( $p < 0,05$ ) [8-11]. Следовательно, изменения сатурации Ur и Cit следует считать наиболее существенными факторами перехода из состояния ПУЛ в УЛ при СаОх типе литогенеза. Возможно, акцентирование внимания на коррекции этих факторов будет способствовать повышению эффективности первичной профилактики.

Изучение функции почек у пациентов с УЛ и ПУЛ показали выраженность водосберегающей функции, что проявляется повышением уровня канальцевой реабсорбции и снижением клубочковой фильтрации [12]. Последующий

анализ показал, что в регионах с резко континентальным, сухим климатом, с длительными сезонами повышенной инсоляции, выполнение только консервативных мероприятий, таких как усиление питьевого режима, оказывается недостаточным. Необходимо дополнительно стимулировать диурез. Наиболее приемлемыми средствами для длительного использования, учитывая доступность и простоту применения, являются растительные диуретики. Фитопрепараты популярны среди врачей и пациентов. Большинство рецептов взято из народной медицины, имеющей многовековую историю. Особенностью фитолечения почечного литиаза является необходимость проведения длительных циклов [12, 13]. Для многих синтетических препаратов это невозможно в связи с усиливающимся проявлением их побочных эффектов при удлинении курсов лечения [14]. Хотя препараты из растений так же имеют нежелательные эффекты, выраженность их проявлений гораздо меньше и в связи с этим, по нашему мнению, фитотерапия при urolитиазе предпочтительна. Широко представлены на фармацевтическом рынке комплексные растительные препараты, которые применяются для профилактики и метафилактики УЛ и способствуют отхождению солей. Предыдущими исследованиями, проведенными в нашей клинике, подтверждена способность растительных препаратов, оказывать влияние на мочевые факторы камнеобразования [12, 13, 15-19]. Проводя анализ механизмов действия простых фитонастоев, мы обнаружили отсутствие зависимости между снижением активности литогенеза (оцененной по степени кристаллурии) и силой мочегонного эффекта настоя [17]. Это послужило поводом для проведения углубленного исследования, цель которого оценка диуретических и антилитогенных способностей официальных фитопрепаратов у больных с кальциевым urolитиазом.

**МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ**

Проведен ретроспективный анализ результатов лечения 104 больных неосложненным кальциевым уролитиазом и кальциевым преуролитиазом. Пациенты находились под наблюдением в поликлиническом отделении клиники в период с января 1995 по октябрь 2012 года.

**Препараты.**

Исследованы комбинированные растительные препараты, представленные на местном рынке и зарегистрированные как лекарственные средства для лечения уролитиаза.

**Схема исследования.**

Продолжительность лечения (прием фитопрепарата) – 8 недель. Обследование пациентов проводили до начала лечения (baseline) и на 3-5, 7-10, 20-21, 30 и 60 сутки лечения. Дозировки препаратов и число пациентов в группах представлены в таблице 1.

**Пациенты.**

104 пациента были разделены на 4 группы согласно принимаемому препарату. Средний возраст составил 41.9±15.2 лет (16 min – 66 max). Из них 59 (56.7%) мужчины и 45 (43.3%) женщины.

**Критерии включения.**

Неосложненный кальциевый уролитиаз (категорий факторов образования камней So, Sres, Rmo, Rmres) и кальциевый преуролитиаз. Критерии исключения: некальциевый и осложненный уролитиаз, некальциевый преуролитиаз, наличие инфекции мочевых путей (ИМП), прием не рекомендованных препаратов способных влиять на диурез и факторы литогенеза. Из 104 пациентов 56 (53.8%) были с уролитиазом и 48 (46.2%) с преуролитиазом. Продолжительность заболевания в среднем составила 6,5±5,7 лет.

**Критерий оценки.**

Существует большое разнообразие индексов оценки и компьютерных программ моделирования процессов литогенеза в мочевых путях. Но в связи с большой трудоемкостью и затратностью, данные методы оценки применяются в основном при научных изысканиях или оценки эффективности препаратов при клинических апробациях. Для регулярной индивидуальной оценки состояния пациентов они не исключаются. Индекс ионной активности (ИИА) кальций оксалатного соединения (AP[CaOx] index), предложенный в Рекомендациях EAU, мы выбрали в ка-

**Таблица 1. Исследованные препараты**

Препарат	Способ применения	Дозировка	n
<b>цистон (cystone)</b>	Per os	По 2 таб 3 раза в день	27
<b>цистиум солидаго (solidago serotinae)</b>	Per os	По 50 капель 3 раза в день	24
<b>фитолизин (phytolysin)</b>	Per os	По 1 ч/л на 200ml воды 3 раза в день	28
<b>канефрон (canephron n)</b>	Per os	По 50 капель 3 раза в день	25

**Таблица 2. Изменение диуреза (по срокам и величине) при приеме различных препаратов**

Препарат	Среднее увеличение диуреза в течение курса фитотерапии (%)	Период достоверного увеличения диуреза (в % от исходного объема в указанный срок)	увеличение максимального диуреза (%)
<b>cystone</b>	59,9%	3-5 сутки (24,8%)	78,6% (на 60 сутки)
<b>phytolysin</b>	42,4%	7-10 сутки (35,8%)	61,5% (на 60 сутки)
<b>solidago serotinae</b>	32,95%	7-10 сутки (30,3%)	41,8% (на 30 сутки)
<b>canephron n</b>	28,4%	3-5 сутки (19,7%)	33,5% (на 20-21сутки)

честве основного критерия оценки эффективности препаратов в период приема фитопрепарата. Расчет индекса проводили по формуле:

$$AP[CaOx] \text{ index} = 1.9 \times Ca^{0.84} \times Ox \times Cit^{0.22} \times Mg^{0.12} \times V^{1.03}$$

где: Ca, Mg, Ox, и Cit выражены в ммоль/24часа, объем суточной мочи (V) выражен в литрах.

Содержание кальция в моче (ммоль/л), магния (ммоль/л), оксалата (ммоль/л) и цитрата (мкмоль/л) определяли на аппарате Humalyzer 2000 (Human GmbH, Germany) с использованием реактивов компании Human GmbH (Германия). По литературным данным при индексе AP[CaOx] менее 1,6 – риск камнеобразования низкий, при индексе равном 2,8 и более – высокий риск [9, 19, 20]. Максимальные уровни индекса AP[CaOx] наблюдаются в утренние (6-9) и вечерние (19-21) часы [3].

**РЕЗУЛЬТАТЫ**

Нами проведен анализ результатов амбулаторного лечения пациентов с неосложненными формами кальциевого уролитиаза и кальциевого преуролитиаза. Для однородности групп отобрали данные лиц проживающих в городе, в приблизительно одинаковых условиях. До начала лечения все пациенты получали устные и письменные рекомендации по соблюдению режима дня, питания, приема препаратов и ведению дневников диуреза, а так же срокам обращения для осмотра и обследования.

Выбранные растительные комбинированные препараты отличались как по форме выпуска – таблетки (цистон), паста (фитолизин), капли (канефрон Н, цистиум солидаго), так же по компо-

нентному (входящие в состав препарата растения) и соответственно химическому составу (содержание биоорганических веществ в растениях). Они оказали различное диуретическое действие (табл. 2). Наибольшей мочегонной силой обладал цистон. Затем в порядке убывания расположились – фитолизин, цистиум солидаго и канефрон Н. Диуретический эффект цистона, как и у канефрона проявился уже на 3-5 сутки (p<0,05). Несколько позже – на 7-10 сутки достоверное увеличение диуреза продемонстрировали фитолизин и цистиум солидаго. Максимальный диурез в группах так же был различен как по величине, так и по сроку его достижения. То есть исследованные препараты отличаются по силе диуретического эффекта и по срокам его достижения (таб. 2 и рисунки 1- 4).

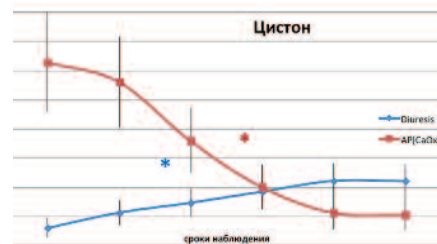


Рис. 1. Изменения диуреза и AP[CaOx] в группе больных, принимавших Цистон

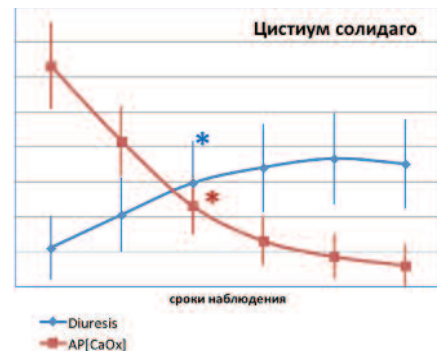


Рис. 2. Изменения диуреза и AP[CaOx] в группе больных, принимавших Цистиум солидаго

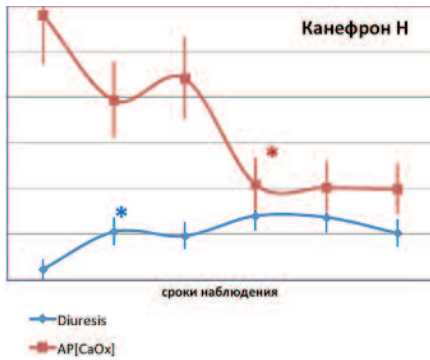


Рис. 3. Изменения диуреза и AP[CaOx] в группе больных, принимавших Канефрон Н

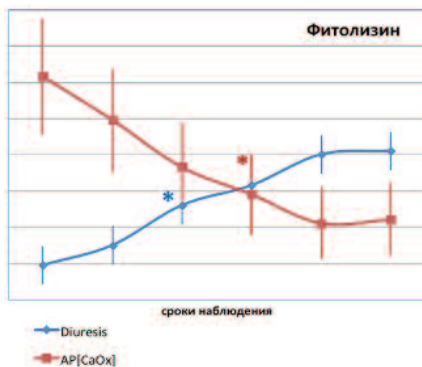


Рис. 4. Изменения диуреза и AP[CaOx] в группе больных, принимавших Фитолизин

Расчет индекса ионной активности больных, принимавших CaOx соединения предоставляет информацию об индивидуальном риске камнеобразования еще до наступления суперсатурации и появления кристаллурии. Но данная методика оценки не применима для рутинной оценки состояния пациентов в связи с расходностью и трудоемкостью. Однако расчет и анализ подобных показателей состояния литогенеза при клинической оценке эффективности препаратов, позволяет разработать критерии для целенаправленного и эффективного использования медикаментов в повседневной практике лечения больных с уролитиазом.

В группе больных, принимавших цистон снижение ИИА было наибольшим по сравнению с другими группами (табл. 3). Максимально этот показатель

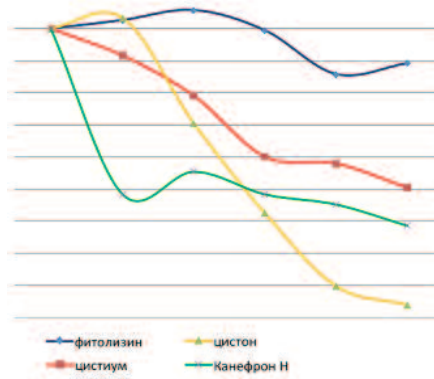


Рис. 5. Изменения экскреции Ca

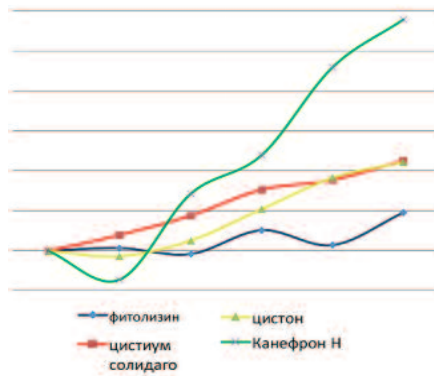


Рис. 6. Изменения экскреции магния

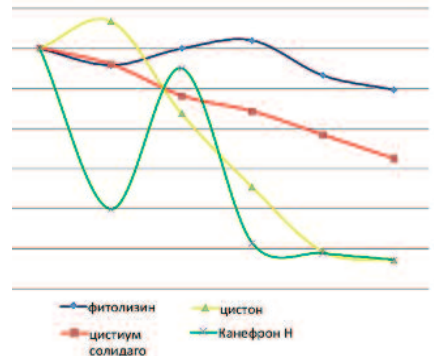


Рис. 7. Изменения экскреции Ox

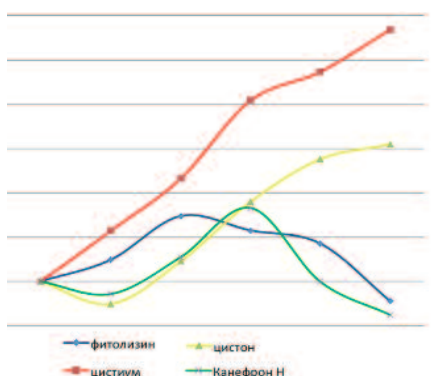


Рис. 8. Изменения экскреции Cit

при фитотерапии цистонном снизился на 67,4% от исходного уровня на 60 сутки приема. Следующим по способности снижать ИИА оказались цистиум солидаго и канефрон. Фитолизин хотя и обладает большей диуретической способностью, чем цистиум солидаго и канефрон, но его способность изменять ИИА оказалась слабее. Так же следует отметить, что в группах пациентов получавших цистон и канефрон исходный уровень ИИА был значительно выше, чем в группах фитолизина и цистиума солидаго.

Достоверное снижение ИИА начинает наблюдаться после 20-х суток фитотерапии цистонном, цистиумом солидаго и канефроном Н. У фитолизина этот эффект становится достоверным с 30-х суток. Снижение ИИА стабилизируется параллельно динамике диуреза и продолжается вплоть до последнего дня фитотерапии (рис. 1-4).

С целью определения причин столь разнообразного изменения ИИА в группах была произведена калькуляция динамики основных параметров формулы – Ca, Mg, Ox и Cit (в процентах к исходному уровню, рис 5-8).

Оказалось, что цистон, цистиум солидаго и канефрон снижают суточную экскрецию кальция (рис. 5). В группе больных, принимавших фитолизин кальциурия уменьшалась недостоверно, и только снижение концентрации было выраженным. Разница с исходным уровнем становится достоверной у больных, при приеме цистона, цистиума солидаго – на 7-10 сутки, канефрона Н – на 3-5 сутки.

Экскреция магния увеличилась в группе пациентов, принимавших канефрон Н. В остальных группах, была незначительная тенденция роста, приобретающая достоверный характер только во втором месяце фитотерапии (рис. 6). Разница с исходным уровнем становится достоверной у больных, принимавших цистон – на 30 сутки, цистиум солидаго – на 60 сутки, канефрон Н – на 7-10 сутки. Меньше всего выраженность так же оказалась при назначении фитолизина.

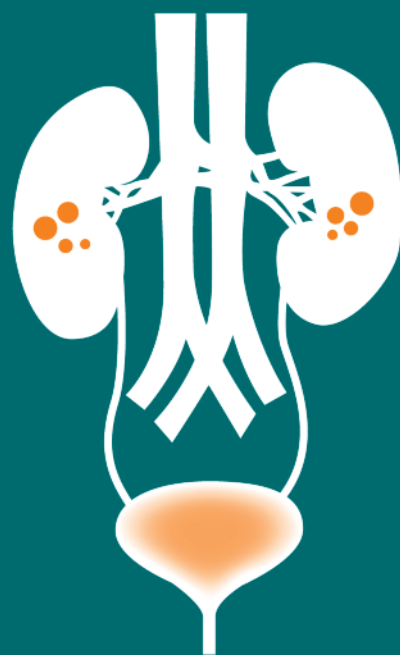
Оксалурию уменьшали выражено цистон и канефрон Н, меньше – снижал цистиум солидаго и слабее всех фитолизин (рис. 7). Причем наиболее стабильное и выраженное снижение во все сроки фитотерапии имеет цистон.

Таблица 3. Изменения величины индекса AP[CaOx]

Препарат	Среднее снижение (%)	Период наступления достоверного снижения ИИА (сравнение с исходной величиной в %)	% максимального снижения
Cystone	46,9%	20-21 сутки (46,9%)	67,4% (на 60 сутки)
Solidago serotinae	39,5%	20-21 сутки (44,2%)	50,4% (на 60 сутки)
Canephron N	38,4%	20-21 сутки (47,6%)	49% (на 60 сутки)
Phytolisin	28,1%	30 сутки (38%)	38% (на 30 сутки)



# ЧИСТИТ ПОЧКИ ДО САМЫХ КЛУБОЧКОВ И ЛЕЧИТ ЦИСТИТ



## ЦИСТОН растительный лекарственный препарат производится с 1943 года

Эксклюзивный дистрибьютор: ЗАО «Трансатлантик  
Интернейшнл» Россия, 119590, Москва, ул. Улофа Пальме, 1  
Производитель: Хималайя Драг Ко, Макали, Бангалор,  
562 123, Индия. РУ ПН№008949

[www.transatlantic.ru](http://www.transatlantic.ru)

ИНФОРМАЦИЯ ПРЕДНАЗНАЧЕНА ДЛЯ МЕДИЦИНСКИХ И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ РАБОТНИКОВ

Комплекс биологически активных веществ, входящих в состав препарата Цистон®, оказывает диуретическое, спазмолитическое, литолитическое, противомикробное и противовоспалительное действие. Каждая таблетка Цистон® содержит активные компоненты: Сухие экстракты двуплодника стебелькового цветков 65 мг, камнеломки язычковой стеблей 49 мг, марены сердцелистной стеблей 16 мг, сыти плёнчатой корневищ 16 мг, соломоцвета шероховатого семян 16 мг, оносмы прицветниковой надземной части 16 мг, вероники пепельной целого растения 16 мг; порошки силиката извести 16 мг и мумие (очищенного) 13 мг.

Способ применения: Внутрь, после еды.

Применение препарата Цистон® рекомендуется на фоне повышенного потребления жидкости до 2-2,5 литров в сутки. Взрослые: комплексная терапия мочекаменной болезни и кристаллурии: по 2 таблетки 2 раза в день в течение 4-6 месяцев или до выхода камней; предотвращение рецидива после хирургического удаления, проведения дистанционной литотрипсии или самопроизвольного выхода камней: по 2 таблетки 2 раза в день в течение первого месяца, затем по 1 таблетке 2 раза в день в течение 4-5 месяцев; комплексная терапия инфекций мочевыводящих путей (циститов, уретритов, пиелонефритов и других): по 2 таблетки 2 раза в день, продолжительность курса лечения 2-3 недели или до нормализации клинической симптоматики и лабораторных анализов.

Разница с исходным уровнем становится достоверной у больных, принимавших цистон и у канефрона Н – на 20-21 сутки, у цистиум солидаго – на 30 сутки.

Увеличение экскреции цитрата отмечено у больных, принимавших цистиум солидаго и несколько слабее цистон. Фитолизин и канефрон Н достоверного изменения в суточную экскрецию этого защитного фактора мочи не внесли (рис. 8). Разница с исходным уровнем становится достоверной у больных, принимавших цистон – на 30 сутки, цистиум солидаго – на 20-21 сутки.

## ОБСУЖДЕНИЕ

Три из четырех исследованных комбинированных растительных мочегонных средств, согласно существующей классификации, обладают умеренным диуретическим действием (цистиум солидаго, фитолизин и канефрон-Н увеличивают диурез на 25-50%). Только цистон оказался сильным диуретиком и увеличил диурез более чем на 50% от исходного уровня. Сроки наступления максимального диуреза так же имеют различие, как и средняя величина диуреза. В данном случае мы можем предположить связь различий диуреза с составом, формой выпуска препарата или каким-либо другим фактором. Но скорее всего это результат отличия компонентного состава, входящего в состав каждого растительного препарата, и в соответствии с этим химический состав отличается по содержанию в них биогенных веществ из растений.

Изученные препараты способны влиять на активность камнеобразования. Это подтверждается снижением индекса  $AP[CaOx]$ . Именно здесь мы наблюдали любопытные факты. Как и ожидалось, больше всего способность снижать ИИА обнаружил цистон (на 39,7%), хотя при его назначении и наблюдается снижение рН мочи [15]. Препараты с меньшей диуретической способностью (цистиум солидаго и канефрон Н) оказались способны больше снижать индекс  $AP[CaOx]$ , чем превосходящий их по мочегонной силе фитолизин. Следующий факт – это срок наступления достоверного различия ИИА по сравнению с исходной величи-

ной. В подавляющем числе наблюдений это происходило в период после 20-х суток фитотерапии, в то время как диурез достигает достоверного различия по сравнению с исходным уровнем в более ранние сроки (с 3-х по 10-е сутки фитотерапии). То есть предположение, что только за счет диуретического действия растительных препаратов происходит разведение мочи (снижение концентрации промоуторов) и в результате этого предотвращается камнеобразование – не оправдано. Растительные препараты обладают более сложным действием.

Если обратить внимание на характер кривых ИИА и диуреза на рисунках 1-4, можно отметить, что ИИА снижается в некоторых группах соответственно изменениям диуреза. Корреляционный анализ между величиной диуреза и изменениями индекса ионной активности в аналогичные сроки обнаружил сильную отрицательную связь между этими показателями ( $r = -0,8$ ,  $p < 0,05$ ). То есть все же сила диуретического действия является немаловажной для профилактики литогенеза (имеет больший удельный вес среди других факторов мочевого литогенеза). Так же было отмечено, что стойкое снижение ИИА достигается к моменту стабилизации диуреза в период с 30 по 60 сутки фитотерапии. В свою очередь это подчеркивает необходимость продолжительных курсов приема фитопрепаратов, что так же считается одним из требований к метафилактике уролитиаза.

Углубленный анализ причин столь разнообразных изменений ИИА по динамике компонентов формулы обнаружил ряд различий. Препараты оказывают влияние не только на концентрацию, но и суточную экскрецию Ca, Mg, Oх и Cit. По выраженности гипокальциурического действия препараты расположились в следующем порядке: цистон  $\rightarrow$  канефрон Н  $\rightarrow$  цистиум солидаго  $\rightarrow$  фитолизин (рис. 5). Усиливают экскрецию магния канефрон Н  $\rightarrow$  цистиум солидаго  $\rightarrow$  цистон  $\rightarrow$  фитолизин (рис. 6). По гипоксалурическому действию: цистон  $\rightarrow$  канефрон Н  $\rightarrow$  цистиум солидаго  $\rightarrow$  фитолизин (рис. 7). На экскрецию цитратов влияют препараты цистиум солидаго  $\rightarrow$  цистон  $\rightarrow$  фитолизин  $\rightarrow$  ка-

нефрон Н (рис. 8). Сроки достижения достоверных изменений этих параметров соответствуют периодам достоверного снижения ИИА. Каждый препарат имеет свой характерный спектр эффектов на биохимический состав мочи. К сожалению, менее богатым в этом отношении оказался фитолизин, что возможно является причиной наименее выраженного снижения ИИА в сравнении с другими препаратами.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, выбранные растительные комбинированные препараты обладают различной диуретической силой. Цистон увеличивает диурез в среднем в течение 2-х месячного курса фитотерапии на 59,9% от исходной величины, фитолизин – на 42,4%, цистиум солидаго – на 32,95%, канефрон Н – на 28,4%. Так же изученные препараты обладают способностью изменять активности литогенеза. Так цистон снизил ИИА в среднем на 46,9%, цистиум солидаго – на 39,5%, канефрон Н – на 38,4% и фитолизин – на 28,1%. Изменения ИИА начинают приобретать достоверный характер в период с 20-х суток до 30-х суток фитотерапии. А максимума эти изменения достигают к 60 суткам. В связи с этим можно рекомендовать, чтобы длительность курса была не менее 2-х месяцев, что соответствует условиям метафилактики уролитиаза.

Хотя обнаруженные изменения в активности процессов мочевого литогенеза обладают сильной корреляционной связью с их диуретической способностью, но эта зависимость не является абсолютной. Она зависит и от индивидуальных способностей комплексных фитопрепаратов изменять суточную экскрецию мочевых факторов литогенеза. В частности: цистон и канефрон Н уменьшают экскрецию кальция и оксалата, увеличивают экскрецию цитрата, цистиум солидаго – увеличивает экскрецию магния и цитрата. Обнаруженные способности препаратов следует принимать к сведению при выборе компонентов комплекса метафилактических мероприятий, и особенно при предполагаемом совместном назначении препаратов. ■

**Резюме:**

В регионах с резко континентальным, сухим климатом, с длительными сезонами повышенной инсоляции, выполнение только таких консервативных мероприятий как усиление питьевого режима, для больных уролитиазом и преуролитиазом недостаточно.

Необходимо дополнительно стимулировать диурез. Фитопрепараты способны оказывать влияние на диурез и мочевые факторы камнеобразования. Но зависимость между снижением активности литогенеза (оцененной по степени кристаллурии) и силой мочегонного эффекта растительных настоев отсутствует.

Проведен ретроспективный анализ результатов 2-х месячных курсов лечения 104 больных неосложненным кальциевым уролитиазом и кальциевым преуролитиазом, комплексными растительными препаратами (цистон, канефрон Н, цистиум солидаго, фитолизин). Индекс ионной активности кальций оксалатного соединения (AP[CaOx] index), выбран в качестве основного критерия оценки. Препараты обладают различной диуретической силой. Цистон увеличивает диурез в среднем на 59,9%, фитолизин – на 42,4%, цистиум солидаго – на 32,95%, канефрон Н – на 28,4%. Так же цистон снизил AP[CaOx] index в среднем на 46,9%, цистиум солидаго – на 39,5%, канефрон Н – на 38,4% и фитолизин – на 28,1%. Изменения индекса начинают приобретать достоверный характер после 20-х суток фитотерапии. Изменения индекса коррелируют с их диуретической способностью, но эта зависимость не абсолютна. Она так же зависит и от индивидуальных способностей комплексных фитопрепаратов изменять суточную экскрецию мочевых факторов литогенеза. Выявленные способности препаратов следует учитывать при метафилактике уролитиаза.

**Ключевые слова:** кальциевый уролитиаз, комплексные фитопрепараты, фитотерапия, профилактика, мочевые факторы риска уролитиаза, индекс ионной активности кальций-оксалатного соединения, мочекаменная болезнь.

**Key words:** calcium urolithiasis, complex phytoodrugs, phytotherapy, preventive medicine (prophylaxis), urinary risk factors of urolithiasis, index of the ion-activity products of calcium oxalate, urolithiasis.

**ЛИТЕРАТУРА**

1. Straub M., Strohmaier W. L., Berg W. Diagnosis and metaphylaxis of stone disease. Consensus concept of the National Working Committee on Stone Disease for the Upcoming German Urolithiasis Guideline.// World J Urol. 2005. Vol.23.№ 5. p. 309–323.
2. Hesse A., Tiselius HG., Siener R., Hoppe B. Urinary Stones. Diagnosis, treatment, and Prevention of Recurrence 3rd revised and enlarged edition. 2009. 232 p.
3. Talati JJ., Tiselius HG., Albala DM., YE Z. Urolithiasis. Basic Science and Clinical Practice. Springer London, 2012.
4. Рахмонов ДК. Эпидемиология и первичная профилактика уролитиаза в Самаркандском регионе: Автореф.дисс..канд. мед. наук. Ташкент, 1999. 20 с.
5. Тарасенко БВ. Патогенетическое обоснование дифференцированного лечения больных нефролитиазом и метафилактика рецидивов камнеобразования: Автореф. дисс...д-ра мед. наук. Ташкент, 1992. 37с.
6. Юлдашев Ф. Заболеваемость мочекаменной болезнью в Узбекистане и пути ее снижения: Автореф. дисс...д-ра мед. наук. Ташкент, 1998, 35 с.
7. Нуруллаев РБ. 2005. Эпидемиологические аспекты, лечение и профилактика наиболее значимых урологических заболеваний: Автореф. дисс...д-ра мед. наук. Ташкент, 2005. 38 с.
8. Gaybullaev AA., Kariev SS., Min AV. Metabolic evaluation of patients with CaOx Urolithiasis and Preuroolithiasis. Urolithiasis // 10th European Symposium on Urolithiasis, 2003, p.85.
9. Кариев С.С., Турсунов Б.Ш., Машарипов Ф.С. Сравнительная характеристика факторов риска камнеобразования у больных с идиопатическим кальциевым уролитиазом // Сб.: Совр. Теоретическая и клиническая медицина. Алматы, 2003. с. 260-262
10. Гайбуллаев А.А., Кариев С.С., Турсунов Б.Ш. Состояние мочевых факторов литогенеза при идиопатическом кальциевом уролитиазе // Центральнo-Азиатский медицинский журнал 2007. Том XIII, приложение 2. С. 31-32
11. Gaybullaev AA, Kariev SS, Tursunov BSh. Metabolic evaluation the patients with the ICUL. J Urol Res. 2008. Vol. 36, №3-4. P. 217
12. Кариев С.С. Воздействие лекарственных растений диуретического действия (кукурузных рыльцев, эрвы шерстистой, янтাকা ложного, зверобоя пронзенного) на компоненты камнеобразования при оксалатном нефролитиазе: Автореф.дисс..канд. мед. наук. Ташкент, 1999. 18 с.
13. Кариев С.С. Выбор продолжительности курсов фитотерапии оксалатного уролитиаза. Вестник Южно-Казахстанской медицинской академии 2008. №3 (40), С 50-56.
14. Türk, C, Knoll T, Petrik A, Sarica K, Straub M, Seitz C. 2011. EAU Guidelines on urolithiasis. European Association of Urology: 1-104.
15. Мин А.В. Влияние настоев некоторых лекарственных растений и фитопрепаратов на мочевые факторы риска при оксалатном уролитиазе: Автореф.дисс..канд. мед. наук. Ташкент, 2002, 21 с.
16. Gaybullaev AA., Kariev SS.,Tursunov BSh. The Possibility to Contribute on Diuresis and Calciuria in Idiopathic Calcium Urolithiasis J Endourology, 2005, Vol.19, Sup.1, P. 156
17. Gaybullaev AA., Kariev SS., Tursunov BSh. The features of medicinal plants' choice in the management of urolithiasis. // Euro Urol Suppl 2011. Vol. 10, №9. P. 504-505
18. Gaybullaev AA., Kariev SS., Tursunov BSh. The long-term treatment of the calcium urolithiasis with “Canephron N”. // Euro Urol Suppl. 2011. Vol. 10. №9. P 506.
19. Gaybullaev AA., Kariev SS. Effects of the herbal combination Canephron N on urinary risk factors of idiopathic calcium urolithiasis in an open study. Zeitschrift fur Phytotherapie 2012. Vol 33. p. 2-6.

# Сочетанные лапароскопические операции на почке: два в одном

## Combined laparoscopic surgery on kidney: two in one

*A.D. Kochkin, F.A. Sevrakov,  
D.A. Sorokin, I.V. Karpuhin,  
A.B. Puchkin, D.V. Semenichev*

Problems of the surgical treatment in patients with multiple diseases are discussed for more than half of a century. Besides the minimal invasiveness and rapid rehabilitation of the patients, laparoscopy has one more advantage to denote – the ability to conduct the simultaneous operations, i.e. operations aimed at the correction of the diseases of 2 or more organs at the same time. Given the proper selection of the operation type and patients, the efficacy of the simultaneous operations is beyond any doubts. The same is not be stated about the combined operations for several independent diseases of one organ. Literature search failed to identify the publications on the synchronous extraction of the staghorn stone and partial nephrectomy due to tumor. This situation motivated us to present our experience of a such intervention. This article represents a case report with the description of the operation technique. The first experience let us to make a statement about the perspective nature, efficacy and safety of the aforementioned operations. In selected cases these operations could be accounted for the first-choice method of treatment.

*А.Д. Кочкин, Ф.А. Севрюков, Д.А. Сорокин, И.В. Карпухин,  
А.Б. Пучкин, Д.В. Семёнычев*

*Урологический центр НУЗ «Дорожная клиническая больница на ст. Горький ОАО «РЖД», г. Н. Новгород.*

**П**роблемы хирургического лечения больных с сочетанными заболеваниями обсуждаются в течение более чем полувека. Первый собственный опыт одномоментного хирургического вмешательства на трех органах А.В. Вишневский опубликовал в 1932 г. Так, под местной анестезией за одну операцию, выполненную из единого люмбо-лапаротомного доступа, были удалены правая почка, желчный пузырь и правая половина толстой кишки в связи с пионефрозом, калькулезным холециститом и раком соответственно [1].

Развитие современной лапароскопической хирургии сводит к минимуму долю традиционных вмешательств. Кроме минимальной инвазивности и скорейшей реабилитации больных, одним из немаловажных преимуществ лапароскопического доступа является возможность выполнения симультанных операций, т.е. вмешательств, направленных на одномоментную коррекцию изменений в двух и более органах по поводу их самостоятельных заболеваний. Наибольший опыт подобных операций накоплен в абдоминальной хирургии и гинекологии [2, 3]. Тем не менее, все чаще появляются сообщения об эффективности симультанных операций и в урологической практике. Так, в 2009 г. Kamlesh M. с соавт. опубликовали данные ретроспективного анализа результатов лечения 32 пациентов, подвергнутых таким симультанным вмешательствам, как билатеральная адреналэктомия; адреналэктомия с иссечением кисты почки или холецистэктомией; нефрэктомия с холецистэктомией; пиело- или уретеролитотомия с иссечением кисты почки; билатеральная уретеролитотомия, а также пиелопластика с одновременным протезированием пахового канала. Авторы пришли к следующему выводу: при правильном подборе пациентов, симультан-

ные лапароскопические операции не сопровождаются увеличением количества осложнений и сроков стационарного пребывания больных [4].

Более того, с развитием роботической хирургии изменилась и сложность симультанных вмешательств. В некоторых клиниках успешно выполняются такие операции, как «Робот-ассистированная лапароскопическая простатэктомия в комбинации с лапароскопической гемиколэктомией» или «Робот-ассистированная лапароскопическая простатэктомия и нефруретерэктомия или резекция почки» [5-7].

Таким образом, при условии корректного выбора оперативного пособия отобранным пациентам, эффективность и безопасность симультанных операций в урологии не подлежит сомнению. Этого нельзя сказать о сочетанных операциях, т.е. вмешательствах, предпринятых одномоментно на одном органе по поводу независимых заболеваний.

Урологический центр НУЗ ДКБ на ст. Горький ОАО РЖД располагает опытом не только симультанных, но и сочетанных лапароскопических операций при различной патологии. Например, лапароскопическое иссечение кисты верхнего полюса и ампутация нижнего полюса почки по поводу кисты Bosniak I и опухоли соответственно или лапароскопическая пиелолитотомия, иссечение кисты и резекция нижнего полюса почки по поводу кораллоподобного камня, кисты Bosniak I верхнего и опухоли нижнего полюсов одной почки.

Обнаружить публикации об одномоментном лапароскопическом удалении кораллоподобного конкремента лоханки в сочетании с резекцией почки по поводу опухоли, в доступной литературе не удалось. Последнее побудило поделиться собственным первым опытом подобного вмешательства.

Приводим клиническое наблюдение. Пациентка Х., 62 лет, госпитализи-

рована с жалобами на примесь крови в моче, тяжесть в поясничной области слева. При обследовании, данными УЗИ и мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ) верифицированы коралловидный неф-ролитиаз К4 и опухоль до 4-8 см нижнего полюса левой почки (рис. 1 и 2), а так же киста правой почки Bosniak I. По результатам анализа клинической картины развития заболевания, жалоб больной, данных анамнеза и физикального исследования, поставлен клинический диагноз: «Рак левой почки cT1N0M0. Мочекаменная болезнь, коралловидный камень К4 левой почки. Макрогематурия. Хронический пиелонефрит; паранефрит. Киста правой почки Bosniak I. Артериальная гипертензия II, ст 2, риск 4, НКо. Сахарный диабет II типа, средней тяжести, компенсированный. Ожирение III ст.». В связи с изложенным, 20.06.2013 г. выполнена операция «Лапароскопическая резекция левой почки с опухолью; пиелолитотомия, нефростомия и внутреннее стентирование слева».

Техника операции. Положение больной «на спине». Оптический троакар в umbilical области. После ревизии брюшной полости операционный стол переведен в положение Фовлера (10°) и на «здоровую» сторону (30°). Рабочие троакары установлены в эпигастрии и по латеральному краю прямой мышцы живота. Ободочная кишка широко мобилизована медиально. Осуществлен доступ к абдоминальной аорте, а затем к сосудистой ножке почки. Из анатомических особенностей: выраженный паранефрит; артериальное кровоснабжение левой почки осуществляется двумя независимыми артериями. Обе артерии выделены на протяжении и фиксированы в турникете. На границе верхней и средней трети выделен левый мочеточник; осуществлен доступ к лоханке. Последняя мобилизована со всех сторон. «V»-образная пиелотомия. Удалены лоханочная часть конкремента с отростками верхних и средних групп чашечек; фрагмент коралловидного камня в нижней группе удален частично (рис. 3). Антеградно установлен внутренний стент; ретроградная нефростомия через среднюю чашечку. Конкремент помещен в контейнер. Мобилизован нижний полюс левой почки в фасции Герота. На фоне тепловой ишемии, продолжавшейся 22 мин., произведена резекция нижнего полюса почки вместе с жировой клетчаткой, покрывавшей опухоль, и резидуальными фрагментами камня нижних групп чашечек (рис. 4). Герметич-

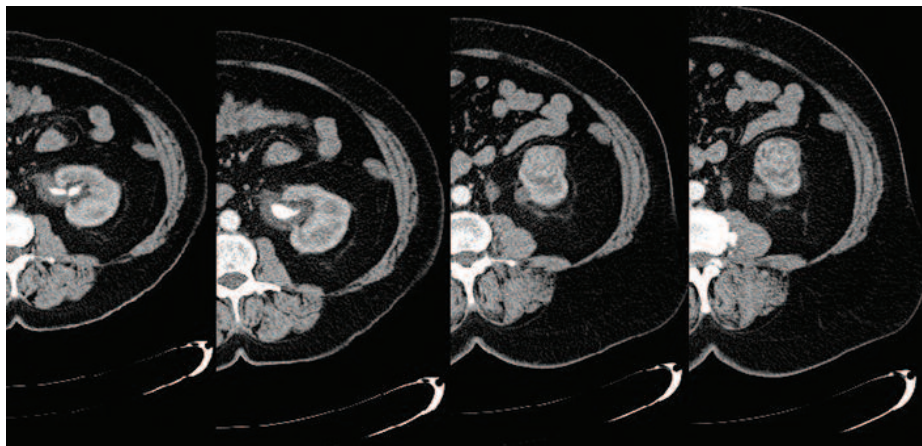


Рис. 1. МСКТ органов брюшной полости. Коралловидный конкремент левой почки с признаками паранефрита; опухоль нижнего полюса левой почки до 4 см

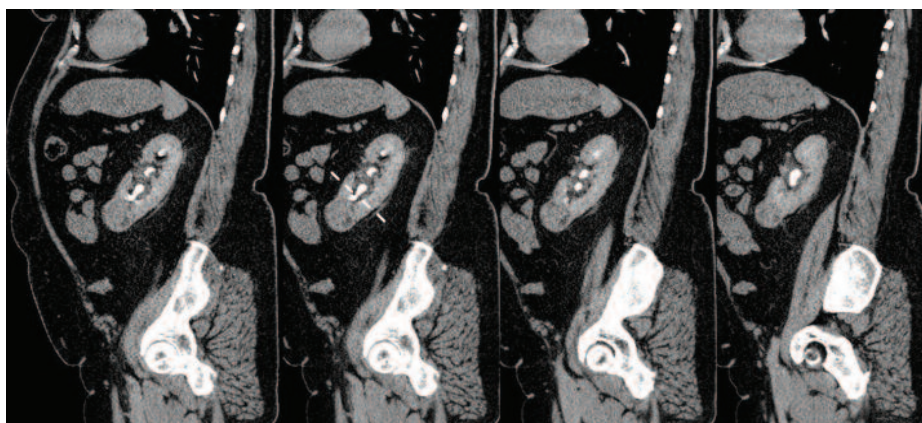


Рис. 2. МСКТ органов брюшной полости. Коралловидный конкремент левой почки; опухоль нижнего полюса левой почки до 4 см. Пунктиром отмечен необходимый уровень резекции

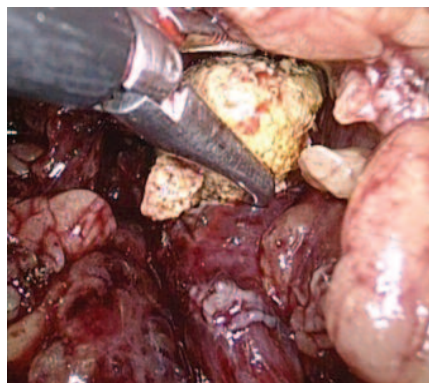


Рис. 3. Извлечение коралловидного камня через «V»-образный пиелотомный доступ

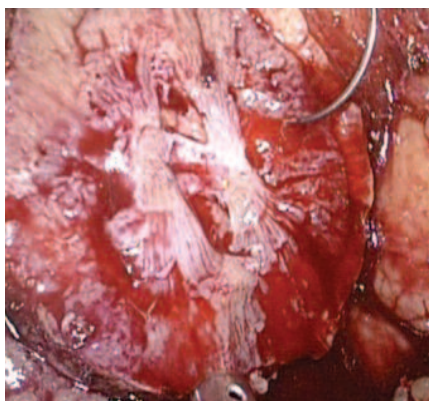


Рис.4. Ампутация нижнего полюса левой почки вместе с опухолью и фрагментами конкремента в нижних чашечках



Рис.5. Нижний полюс левой почки с опухолью диаметром до 4 см; резекция в пределах здоровых тканей

ность чашечно-лоханочной системы восстановлена интракорпоральным швом. Непрерывный шов паренхимы над гемостатической пластиной Surgicel, лоханка ушита отдельными узловыми швами. Страховой дренаж к зоне вмешательства проведен через прокол в подвздошной области. Камень и препарат удалены в контейнерах через расширенную рану троакара. Десуффляция. Шов ран.

При макроскопическом осмотре препарата: нижний полюс почки с опухолью диаметром до 4 см; резекция в пределах здоровых тканей (рис. 5); фрагменты коралловидного камня. ■

Продолжительность операции 240 минут. Кровопотеря до 400 мл. Пациентка активизирована в первые сутки. Страховой дренаж удален на третий день. Проводилась антибактериальная и посиндромная терапия, профилактика тромбозомболических осложнений. Потребности в наркотических анальгетиках не было. После антеградной пиелографии, выполненной на пятые сутки, удалена нефростома. Пациентка подготовлена к выписке на седьмой послеоперационный день. Гистологическое заключение № 8380/91 - почечно-клеточный рак, светлоклеточный вариант, G2; удаление в пределах здоровых тканей.

Контрольный осмотр через месяц. Внутренний стент удален. Пациентка ведет обычный образ жизни, жалоб не предъявляет. По данным УЗИ конкрементов нет, нарушений уродинамики не выявлено; зона резекции без особенностей (рис. 6).

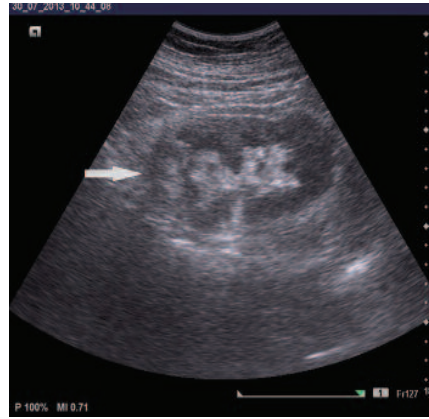


Рис. 6. Сонограмма оперированной почки спустя месяц. Стрелкой указана зона резекции

## ОБСУЖДЕНИЕ

Эффективность и безопасность лапароскопических технологий позволили Европейской ассоциации урологов рекомендовать их в качестве стандарта лече-

ния опухолей почки. В свою очередь, наиболее эффективными методами лечения коралловидного нефролитиаза признаны перкутанная контактная нефролитолитотрипсия и дистанционная ударно-волновая литотрипсия [8]. Однако в случае поражения одной почки и опухолью и нефролитиазом применение последних не представляется возможным. В приведенном клиническом наблюдении сочетание лапароскопической пиелолитотомии и резекции почки позволило за одну операцию избавить пациентку от двух самостоятельных заболеваний.

Таким образом, первый собственный опыт сочетанных лапароскопических операций продемонстрировал перспективность, а так же эффективность и безопасность. В некоторых случаях подобные вмешательства могут рассматриваться как альтернативный метод лечения. ■

## Резюме:

Проблемы хирургического лечения больных с сочетанными заболеваниями обсуждаются в течение более чем полувека. Кроме минимальной инвазивности и скорейшей реабилитации больных, одним из немаловажных преимуществ лапароскопического доступа является возможность выполнения симультанных операций. При условии корректного выбора оперативного пособия отобранным пациентам, эффективность и безопасность симультанных операций в урологии не подлежит сомнению. Этого нельзя сказать о сочетанных операциях, т. е. вмешательствах, предпринятых одновременно на одном органе по поводу независимых заболеваний. Обнаружить публикации об одновременном лапароскопическом удалении коралловидного конкремента лоханки в сочетании с резекцией почки по поводу опухоли, в доступной литературе не удалось. Последнее побудило поделиться собственным первым опытом подобного вмешательства.

Приведено клиническое наблюдение. Пациентка Х., 62 лет, госпитализирована с жалобами на примесь крови в моче, тяжесть в области поясницы слева. По результатам клинического исследования поставлен клинический диагноз: «Рак левой почки cT1N0M0. МКБ, коралловидный камень К4 левой почки. Хронический пиелонефрит; паранефрит. Киста правой почки Bosniak I. Артериальная гипертензия II, ст 2, риск 4, НКо. Сахарный диабет II типа, средней тяжести, компенсированный. Ожирение III ст.». В связи с чем выполнена операция «Лапароскопическая резекция левой почки с опухолью; пиелолитотомия, нефростомия и внутреннее стентирование слева». Описана техника операции. Первый собственный опыт сочетанных лапароскопических операций продемонстрировал перспективность, эффективность и безопасность.

**Ключевые слова:** лапароскопическая пиелолитотомия; коралловидный нефролитиаз; резекция почки; сочетанные лапароскопические операции.

**Key words:** laparoscopic pyelolithotomy, staghorn nephrolithiasis, partial nephrectomy, combined laparoscopic surgery.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Вишневецкий А.В. Собрание трудов. - М., 1951. - Т.4. - С. 231.
2. Гордеев С.А., Луцевич О.Э., Прохоров Ю.А. Комбинированные вмешательства в лапароскопической хирургии. // Эндоскопическая хирургия. 1998. №1. С. 14.
3. Пучков К.В., Баков В.С., Иванов В.В. Симультанные лапароскопические оперативные вмешательства в хирургии и гинекологии. М.: ИД Медпрактика-М, 2005. 168 с.
4. Maurya K, Sivanandam SE, Sukumar S, Bhat S, Kumar G, Nair Concomitant laparoscopic urological procedures: Does it contribute to morbidity? // J Minim Access Surg. 2009. Vol. 5, N 3. P. 67-71.
5. Lavery HJ, Patel SA, Chin E, Samadi DB. Combined Robotic-Assisted Laparoscopic Prostatectomy and Laparoscopic Hemicolectomy.// JLS. 2011. Vol. 15, N 4. P. 550-554.
6. Patel MN, Eun D, Menon M, Rogers CG. Combined robotic-assisted laparoscopic partial nephrectomy and radical prostatectomy.// JLS. 2009. Vol. 13, N 2. P. 229-232.
7. Finley DS, Melamud O, Ornstein DK. Combined robot-assisted laparoscopic nephroureterectomy and radical prostatectomy.// J Endourol. 2007. Vol. 21, N 4. P. 411-414.
8. Клинические рекомендации Европейской ассоциации урологов. [Отв. ред. Т.В. Ключевкина, Н.В. Черножукова, А.Г. Шерай]. М.: ООО «АБВ-пресс», 2010. - 1031 с.



**NEW**

## THE WORLD'S FIRST FULLY-INTEGRATED BIPOLAR & ULTRASONIC TECHNOLOGY

**Rapid cutting and reliable 7 mm vessel sealing from a single surgical instrument.**

**The benefits of both advanced bipolar and ultrasonic energies to provide unprecedented versatility:**

- Reliable 7 mm vessel sealing
- Minimal thermal spread
- Fastest-in-class cutting
- Reduced mist generation for improved visibility
- Precise dissection with fine jaw design
- Fewer instrument exchanges

For more information, please visit [www.olympus.ch](http://www.olympus.ch)

# Оптимизация хирургического доступа при проведении ретроперитонеоскопической уретеролитотомии с применением компьютерной 3D реконструкции

**Optimization of computer-assisted surgical access during the retroperitoneal endoscopic ureterolithotomy using the patient coordinated 3D reconstruction of the operation area**

*V.N. Dubrovin, V.I. Bashirov, Ya.A. Furman, A.A. Rozhentsov, R.V. Eruslanov, A.A. Kudryavtsev*

**Introduction.** Three-dimensional modeling of the retroperitoneal cavity could be used for the pre-operative planning of the surgery. An optimal method, which could let to coordinate the 3D model with the patient's body, is still lacking, though it could be perspective for the minimally-invasive surgery, for example, in case of the retroperitoneal endoscopic ureterolithotomy (REULT).

**Materials and methods.** We have developed the apparatus / software complex, by means of which it is possible to create the virtual model of the operation area based on the computed tomography (CT) data and to select the optimal access points and prevent possible damage to other structures. After coordination of the model with the patient's body using the mechanic 3D digitizer optimal access points are being selected.

**Results.** REULT was performed in 17 patients using the mentioned method, among which there were 8 men and 9 women. Mean age was 39.5 (25-56) years. Mean stone size according to CT was 9 (7-14) mm. Mean operation time was 39.5 (25-55) min. Mean blood loss was 50.0 (10-90) ml. In all patients primary wound closure was effective. Mean hospital stay was 5.5 (4-7) days.

**Conclusions.** An optimal access selection for the surgical intervention based on the 3D model of the operation area and co-ordination of the data with patient's body was effective during the REULT. This method could be used for other operations in the region of the retroperitoneum and also for teaching purposes.

*В.Н. Дубровин<sup>1</sup>, В.И. Баширов<sup>1</sup>, Я.А. Фурман<sup>2</sup>, А.А. Роженцов<sup>2</sup>, Р.В. Ерусланов<sup>2</sup>, А.А. Кудрявцев<sup>2</sup>*

<sup>1</sup> Государственное бюджетное учреждение Республики Марий Эл «Республиканская клиническая больница», г. Йошкар-Ола

<sup>2</sup> Поволжский государственный технологический университет, г. Йошкар-Ола

**В** настоящее время одним из наиболее распространенных урологических заболеваний является мочекаменная болезнь с локализацией камня в мочеточнике. К основным методам активного удаления камней мочеточника относятся дистанционная ударно-волновая и контактная литотрипсия [1, 2, 3]. При невозможности их использования наряду с открытой хирургией могут применяться малоинвазивные методы хирургического вмешательства, такие как лапароскопическая или ретроперитонеоскопическая уретеролитотомия [4, 5, 6]. Многие авторы отдают предпочтение ретроперитонеоскопическому доступу, как менее травматичному, применяют газовый и безгазовый метод ретроперитонеоскопии [7, 8, 9].

Особенностью проведения малоинвазивных операций на органах брюшинного пространства является необходимость тщательного выбора способа доступа и обеспечение точной установки портов. Это обусловлено тем, что зона работы ограничена небольшим по сравнению с объемом брюшной полости размером брюшинного пространства. Визуализация объектов, находящихся в операционном поле, затруднительна, имеется опасность повреждения жизненно важных органов, что связано с анатомическими особенностями области операции [10]. Кроме того, при проведении ретроперитонеоскопической уретеролитотомии зачастую вызывает затруднение определение точной локализации камня в мочеточнике. Это может привести к увеличению времени проведения

операции и стать причиной конверсии [11].

Правильный выбор точек и направления доступа к операционному полю и их точное указание на теле пациента обеспечивает эффективное проведение операции и создает условия для эргономичной и удобной работы хирурга [12]. Выбор доступа осуществляется по стандартным точкам, разработанным в соответствии с анатомией области операции с целью наименьшего травмирования сосудисто-нервных пучков брюшной стенки и поясничной области. Имеются рекомендации по стандартным участкам выполнения разреза кожи в зависимости от локализации камня в верхней, средней или нижней части мочеточника [13].

В связи с этим одним из сравнительно новых и перспективных направлений современной малоинвазивной хирургии является разработка методов предоперационного планирования на базе виртуальной модели по результатам томографического обследования. Метод применяют при планировании трудных операций по поводу опухолей почек и надпочечников, коралловидных камней почек. Для этого на основании предоперационного обследования создают виртуальную модель интересующего органа, трехмерное изображение которого позволяет рассмотреть его из различных положений, определить локализацию опасных зон, кровеносных сосудов, прилегания соседних органов [14, 15].

Перспективным является создание 3D модели области хирургического интереса с последующей ее адаптацией в ре-



жиме реального времени к пациенту непосредственно во время проведения операции [16, 17]. В настоящее время существуют различные подходы к созданию систем интраоперационной навигации, например, на базе стереоскопических видеокамер. Однако в них используются специализированные инструменты, программное обеспечение и дорогостоящая аппаратура, а также они имеют ограниченную область клинического применения [18].

Таким образом, актуальной является задача разработка систем предоперационного планирования и интраоперационной навигации, ориентированных на использование стандартных форматов данных, не привязанных к конкретной томографической аппаратуре. Такие системы должны обеспечивать возможность создания 3D моделей операционного поля для планирования и проведения урологических операций, возможность выбора и контроля на модели оптимальных точек и направлений доступа для установки хирургического инструмента, возможность привязки полученной модели к пациенту для определения и визуализации точек и направления доступа непосредственно при проведении операции.

Целью данной работы явилась разработка аппаратно-программного комплекса (АПК) для определения и указания оптимальных «точек ввода» хирургического инструмента (троакара) на поверхности тела пациента на основе данных томографического обследования при проведении малоинвазивных операций, в частности, ретроперитонеоскопической уретеролитотомии.

Для достижения поставленной цели в работе решались задачи синтеза виртуальной модели пациента, выбора оптимальных путей доступа к зоне хирургического интереса, предоперационного планирования и оценки безопасности выбранного способа доступа, совмещения систем координат тела пациента с виртуальной моделью, проведения клинических испытаний.

**МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ**

Авторской группой ГБУ РКБ РМЭ и ПГТУ г. Йошкар-Олы разработан аппаратно-программный комплекс (АПК) для виртуального моделирования операционного пространства и выбора оптимальных точек малоинвазивного хирургического доступа (патент РФ №

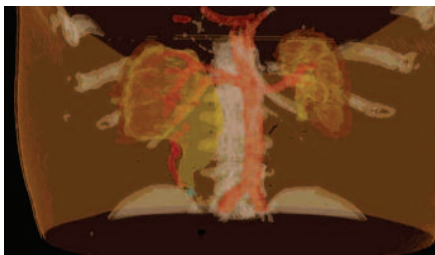


Рис. 1. Виртуальная модель пациента, включающая область хирургического интереса

127615 от 10.05.2013г. [19]). В состав комплекса входят персональный компьютер, оригинальное программное обеспечение и механический 3D дигитайзер.

Перед проведением предоперационного планирования выполняется обследование пациента на компьютерном томографе. Для обеспечения возможности последующей адаптации данных компьютерной томографии и виртуального моделирования на теле пациента закрепляются 4 рентгеноконтрастных метки. На основе анализа параметров рентгеновской плотности изображения в полученной томограмме производится сегментация тканей в пределах области хирургического интереса, и строится трехмерная модель тела человека в области предполагаемого вмешательства (рис.1). Изучение данной модели позволяет хирургу более точно локализовать камни в мочеточнике, оценить взаимное расположение органов и принять предварительное решение о способе хирургического доступа.

Далее определяются оптимальные пути доступа к области операции. Для этого на срезах томограммы хирург выделяет области хирургического интереса, к которым необходимо получить доступ при проведении операции, а на виртуальной модели указывается положение предполагаемой точки прокола на поверхности тела пациента. Вокруг данной точки осуществляется поиск допустимых путей к области локализации камня. Программой проверяется отсутствие для каждого возможного пути пересечений с тканями, через которые недопустимо производить проколы. В результате про-

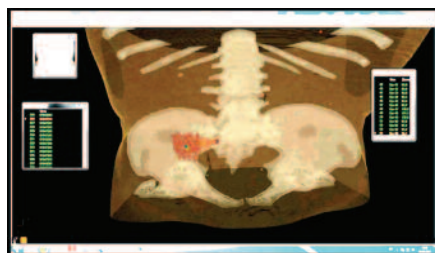


Рис. 2. Отображение возможных путей доступа к области хирургического интереса

грамма визуализирует множество разрешенных путей, среди которых хирург может выбрать наиболее предпочтительный (рис.2).

Далее производится окончательная оценка безопасности выбранного способа доступа. Для этого программа производит трассировку пути доступа через срезы томограммы (рис.3). Результат трассировки выводится на экран. По этим данным хирург может окончательно удостовериться в отсутствии пересечений раневого канала с жизненно важными органами, после чего этап предоперационного планирования завершается.

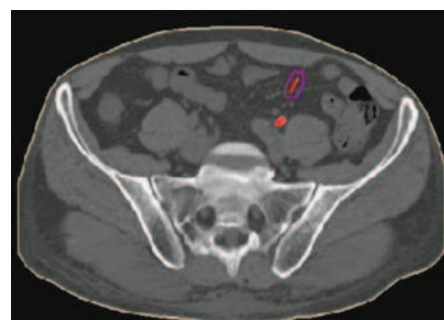


Рис.3. Трассировка пути доступа через срезы томограммы

Одним из ключевых этапов работы является непосредственная предоперационная адаптация виртуальной модели с телом пациента. Для этого необходимо выполнить сопоставление реперных точек на 3D модели с соответствующими точками на теле пациента. Данная операция производится с помощью 3D дигитайзера путем последовательного ввода в компьютер координат реперных точек (рис.4). В результате рассчитывается

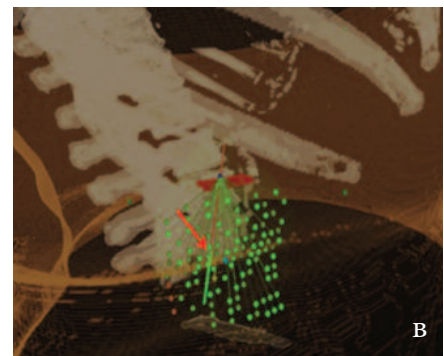
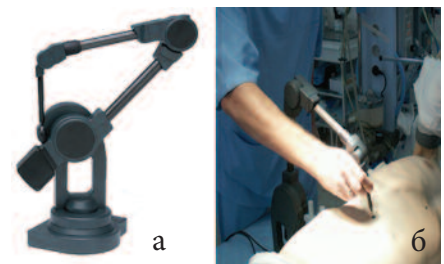


Рис. 4. Механический 3D дигитайзер (а), ввод координат реперных точек (б) и отображение на модели оси симметрии пера дигитайзера (в)

матрица преобразования систем координат и, в дальнейшем, перемещения в пространстве пера дигитайзера и его оси симметрии могут отображаться на виртуальной 3D модели.

После этого хирург может указать на теле пациента точки проколов, заданные на виртуальной модели, и определить требуемое направление прокола. В момент совпадения точки и направления пера дигитайзера с направлением, выбранным компьютерной программой, формируется звуковой сигнал. При этом на 3D модели контролируется текущее направление, на которое указывает перо дигитайзера.

Точки доступа, указанные компьютерной программой, оцениваются врачом-экспертом, выполняющим малоинвазивные операции на органах брюшинного пространства.

## РЕЗУЛЬТАТЫ

С применением описанного метода компьютерной оптимизации доступа ретроперитонеоскопическая уретеролитотомия была выполнена 17 (8 мужчин и 9 женщин) больным с камнем верхней трети мочеточника. Средний возраст составил 39,5 (25 – 56) лет. Размеры камня по данным компьютерной томографии составили в среднем 9 (7 – 14) мм. Камень располагался в правом мочеточнике у 10 больных, в левом – у 7 больных.

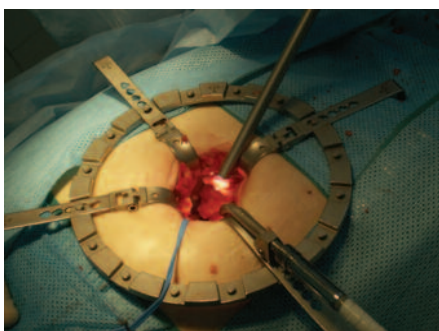


Рис. 5. Безгазовая ретроперитонеоскопия

Операция проводилась под общим обезболиванием. Больного укладывали на операционном столе в латеропозиции. Ретроперитонеоскопию выполняли двумя способами: безгазовым и с инсуффляцией газа. Безгазовую ретроперитонеоскопию выполнили 12 пациентам (рис.5). В указанной АПК точке производили разрез кожи, подкожной клетчатки длиной 3 – 4 см, межмышечным способом вскрывали брюшинное пространство. В брюшинное пространство устанавливали ретроперитонеоскоп, кольцо с расширителями раны, далее операцию проводили под контролем

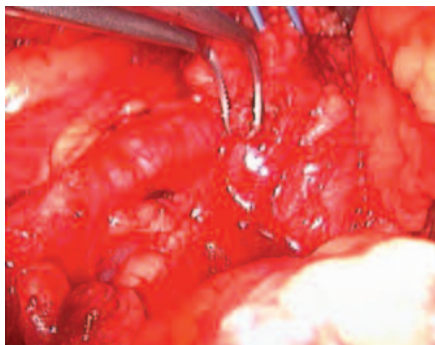


Рис. 6. Удаление камня мочеточника

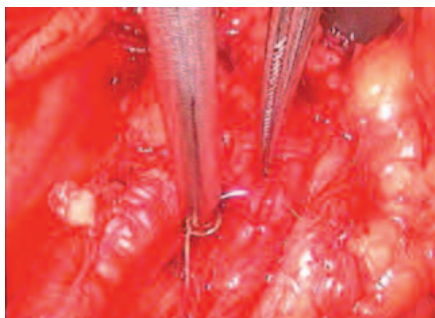


Рис. 7. Ушивание разреза мочеточника

ретроперитонеоскопа, при помощи специальных инструментов (рис. 6, 7).

Ретроперитонеоскопическая уретеролитотомия с инсуффляцией газа была произведена 5 больным. После создания полости в ретроперитонеоскопическом пространстве по методу Gaur [20] устанавливали первый троакар, поводили инсуффляцию газа под давлением 10 – 12 мм рт. ст. В точках доступа, определенных при помощи АПК устанавливали 2 рабочих троакара. Далее операцию проводили под контролем лапароскопа с использованием лапароскопических инструментов.

После выделения верхней трети мочеточника с камнем вскрывали его стенку и производили удаление конкремента. Разрез мочеточника ушивали нитью «викрил» 4-0, предварительно выполнив контроль проходимости, устанавливали дренаж, удаляли троакары, ушивали троакарные раны.

При сравнении варианта хирургического доступа, выбранного при помощи компьютерной программы и предложенного экспертом, отмечено совпадение точек доступа во всех случаях. Трудностей, связанных с неправильно выбранным хирургическим доступом, а также конверсий не было. Время операции составило в среднем 39,5 (25-55) минут, кровопотеря – 50,0 (10-90) мл. У всех больных осложнений со стороны послеоперационной раны отмечено не было. Длительность лечения в стационаре составила в среднем 5,5 (4-7) дней.

## ОБСУЖДЕНИЕ

Использование современных методов лечения камней мочеточника, таких как дистанционная и контактная литотрипсия, позволяет в большинстве случаев обойтись без оперативного вмешательства. Однако наличие крупных камней проксимального отдела мочеточника, неэффективность или невозможность уретероскопии и контактной литотрипсии является показанием для удаления камня мочеточника ретроперитонеоскопическим способом. Трудности визуализации мочеточника в брюшинном пространстве, определения локализации камня может явиться причиной конверсии малоинвазивной операции в открытую. Одной из причин конверсии при малоинвазивных операциях является выбор точек доступа без учета индивидуальных особенностей пациента и локализации патологического процесса.

Использование АПК для определения точек хирургического доступа, установки троакаров при ретроперитонеоскопических операциях позволило провести предоперационное моделирование и планирование хирургического вмешательства, изучить возможные опасности, связанные с расположением окружающих зону вмешательств органов, выбрать оптимальные зоны для хирургического доступа.

Область применения разработанного АПК не ограничивается только проведением ретроперитонеоскопической уретеролитотомии, а может быть расширена и на другие урологические операции. Создание виртуальной модели операционного пространства и сопряжение ее с реальным пациентом в перспективе позволит осуществлять интраоперационную навигацию при проведении различных видео-эндоскопических операций, безопасное и точное введение зонда в зону заболевания при фокальной терапии.


Важным аспектом внедрения малоинвазивной хирургии в медицинскую практику является система обучения начинающих хирургов, которая проводится в специальных центрах с использованием муляжей, операций на животных, виртуальных хирургических вмешательств. Использование предложенного АПК в клинике, начинающей проведение видеоэндоскопических операций, позволит хирургу самостоятельно планировать малоинвазивную операцию, иметь «помощника» при выборе хирургического доступа и ориентировке в хирургическом пространстве.

**ВЫВОДЫ**

1. Разработан АПК, позволяющий выбрать оптимальный хирургический доступ при проведении малоинвазивных хирургических вмешательств.
2. Предложен оригинальный метод сопряжения системы координат виртуальной модели с пациентом.
3. Разработана методика помощи

хирургу при дооперационном планировании хирургической операции.

4. Разработаны и реализованы следующие алгоритмы:
  - формирование виртуальной 3D модели пациента по результатам томографического исследования;
  - выделение «области хирургического интереса»;
  - поиск точек входа и направления

- пути доступа;
  - контроль безопасности формируемого раневого канала;
  - сопряжение системы координат виртуальной модели с пациентом.
5. Разработанный АПК может быть использован при обучении начинающих хирургов навыкам выполнения малоинвазивных операций. 

**Резюме:**

**Введение.** 3D моделирование применяется для предоперационного планирования операций на органах брюшинного пространства. Поиск метода, позволяющего согласовывать 3D модель операционного пространства с пациентом, перспективен для развития малоинвазивной урологии, в частности при выполнении ретроперитонеоскопической уретеролитотомии.

**Материал и методы.** Разработан аппаратно-программный комплекс, позволяющий на основе компьютерной томографии создавать виртуальную модель операционного пространства, проводить предоперационное планирование операции, выбор оптимальных точек доступа, определение опасных участков пути доступа. После согласования виртуальной модели с пациентом при помощи механического 3D дигитайзера определяются оптимальные точки хирургического доступа.

**Результаты и обсуждение.** С применением метода 17 пациентам выполнена ретроперитонеоскопическая уретеролитотомия. Мужчин было – 8, женщин – 9. Средний возраст составил 39,5 (25 – 56) лет. Размеры камня по данным компьютерной томографии составили в среднем 9 (7 – 14) мм. Время операции составило 39,5 (25 – 55) минут. Кровопотеря составила 50,0 (10 – 90) мл. У всех больных раны зажили первичным натяжением. Длительность лечения в стационаре составила 5,5 (4 – 7) дней.

**Выводы.** Выбор оптимальных точек хирургического доступа, основанный на 3D моделировании операционной области, предоперационном планировании и согласовании систем координат модели и пациента является эффективным при проведении ретроперитонеоскопической уретеролитотомии. Метод перспективен при выполнении различных операций на органах брюшинного пространства и для обучения урологов навыкам малоинвазивной хирургии.

**Ключевые слова:** ретроперитонеоскопическая уретеролитотомия, 3D моделирование, планирование операции.

**Key words:** retroperitoneal endoscopic ureterolithotomy, 3D model, operation planning.

**ЛИТЕРАТУРА**

1. Колпаков И.С. Мочекаменная болезнь. - М.: Академия, 2006. - 224 с.
2. Урология. Национальное руководство /п/р Лопаткина Н.А. М. «ГЭОТАР – Медиа», 2009. С.1021.
3. Капсаргин Ф.П. Дисс. доктора мед. наук. Клиническое обоснование выбора метода хирургического лечения мочекаменной болезни. Красноярск, 2010. С. 21.
4. Fan T, Xian P, Yang L et al: Experience and learning curve of retroperitoneal laparoscopic ureterolithotomy for upper ureteral calculi // J Endourol. 2009. Vol. 23, N11 P. 1867-1870.
5. Степанов В.Н., Кадыров З.А. Атлас лапароскопических операций в урологии. М., «Миклош», 2001. 122 с.
6. Ретроперитонеоскопическая уретеролитотомия. Теодорович О.В., Забродина Н.Б., Галлямов Э.А., Калайгов О.В. // Урология. 2007. №4. 29 – 31 с.
7. Теодорович О.В., Луцевич О.Э., Забродина Н.Б. и др. Ретроперитонеоскопическая уретеролитотомия и её место в лечении уrolитиаза. // Материалы первого Российского конгресса по эндоурологии 4-6 июня 2008. Москва, 2008. С. 329-332.
8. Комяков Б.К., Гулиев Б.Г., Алексеев М.Д. Ретроперитонеоскопическая уретеролитотомия // Эндоскопическая хирургия. 2009. №6. С. 32-35.
9. Безгазовая ретроперитонеоскопическая уретеролитотомия. Капсаргин Ф.П., Гульман М.И., Неймарк А.И. и др. // Каз. мед. журнал. 2010. Т.91, №1. С.65 – 68.
10. Anderson K, Kabalin J, Caddeu J. Surgical Anatomy of the Retroperitoneum, Adrenals, Kidneys, and Ureters in Walsh PC, Retik AB, Vaughan ED Jr, Wein AJ eds, Campbell's Urology, 9th ed., Philadelphia, Saunders, 2008; Chapt 1, P. 32-37.
11. Неймарк А.И., Рублевский Б.В., Рублевский В.П. Ретроперитонеоскопия в хирургии органов брюшинного пространства: диагностические, лечебные возможности и осложнения ретроперитонеоскопии // Сибирский медицинский журнал. 2009. №4, Вып.1. С.84 – 87.
12. El-Moula MG, Abdallah A, El-Anany F et al: Laparoscopic ureterolithotomy: our experience with 74 cases // Int J Urol. 2008. Vol. 15, N7. P. 593-597.
13. Галеев, Р.Х., Дубровин В.Н. Операции из мини-доступа в урологии. Казань, 2008. 39 с.
14. Применение метода интраоперационной навигации при лапароскопической нефрэктомии. С.И. Емельянов, В.А. Вердченко, Д.Ю. Пушкарь и др. // Эндоскопическая хирургия. 2009. №2. С.32 – 35.
15. Аляев Ю.Г., Дзеранов Н.К., Григорев Н.А. и др. 3-D моделирование при коралловидном нефролитиазе. // Материалы XII съезда Российского общества урологов. Москва. 2012. 166 с.
16. Ukimura O, Gill IS. Image-assisted endoscopic surgery: Cleveland clinic experience // J.Endourology 2008. Vol. 22, P. 803-810.
17. Dubrovин V.N. Bashirov V.Y., Tabakov A., Egoshin A. Application of computer optimization method of minimally invasive surgical access based on pre-surgical tomography data // Urol. 2012. Vol. 80, Suppl. 3A P. 57.
18. Augmented reality during robot-assisted laparoscopic partial nephrectomy: toward real-time 3D – CT to stereoscopic video registration. Su L.M., Vagvolgyi B.P., Agarwal R. et al // Urol. 2009. Vol. 73. P. 896 – 900.
19. Дубровин В.Н., Баширов В.И., Фурман Я.А., Роженцов А.А., Кудрявцев А.А., Ерусланов Р.В., Баев А.А., Назаров И.Л. Аппаратно-программный комплекс для определения мест установки троакаров при лапароскопических операциях. Патент РФ на полезную модель №127615 от 10.05.2013. Заявка 2012135049/14 от 15.08.2012.
20. Gaur DD, Trivedi S, Prabhudesai MR, Madhusudhana HR. et al. Laparoscopic ureterolithotomy: technical considerations and long-term follow-up // BJU Int. 2002. Vol. 89. P. 339-43.

# Сравнительное исследование эффективности электроимпульсного и электрогидравлического литотрипторов in-vitro

## Comparative study of the efficacy of the electroimpulse and electrohydraulic lithotripters in vitro

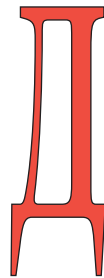
A.G. Martov, A.V. Gudkov,  
V.M. Diamant, G.I. Chepovetskiy,  
M.I. Lerner

Aim of the study was to compare the efficacy of the artificial stone desintegration between new nanosecond electroimpulse lithotripter (NSEIL) and standard electrohydraulic lithotripter (EGL). Two types of "stones" were used, which simulated hard and soft urinary stones and were made of dental ultrastrong gypsum BegoStone. EGL was performed using sounds of 3 diameters: 3.0 Fr, 4.5 Fr and 7.0 Fr; NSEIL – using sounds 2.7 Fr, 4.5 Fr and 6.0 Fr. Efficacy of the lithotripters was compared for two comparable sounds with a one corresponding "stone" size. Afore mentioned "stones" were placed on the cage bottom made of stainless steel with a cell size of 2x2 mm, lying in the water with the home temperature. Experiment was considered to be finished, when at the surface of the cage there were no more visible "stone" fragments. The results obtained have showed, that desintegration of the artificial "stones" demanded substantially less energy and time in case of NSEIL. The part of the fully desintegrated "stones" with the use of NSEIL was 100%, taking in account that in 2 experiments EGL failed to fragmentize all the "stones". Only in case of small energy impulses, small diameter of sounds and soft "stones" the similar results were obtained with regard to two investigated lithotripters. Otherwise electro-impulse lithotripsy demonstrated a significant advantage over the electrohydraulic lithotripsy. It was shown, that for NSEIL substantially lower summary values of energy are needed to desintegrate the "stone".

A. Г. Мартов<sup>1</sup>, А. В. Гудков<sup>2</sup>, В. М. Диамант<sup>2</sup>, Г. И. Чеповецкий<sup>2</sup>,  
М. И. Лернер<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Кафедра урологии ФГОУ ДПО ИПК ФМБА, Москва

<sup>2</sup>Кафедра урологии ГБОУ ВПО Сибирский государственный медицинский университет МЗ РФ, Томск



Для того чтобы избавить пациента от камней мочевых путей, применяют различные консервативные и оперативные методы лечения. До конца 70-х годов XX столетия основным оперативным методом лечения больных мочекаменной болезнью (МКБ) являлись открытые операции. Поиски менее травматичных способов удаления камней из верхних и нижних мочевых путей привели к созданию специального эндоскопического инструментария, контактных литотрипторов и разработке малоинвазивных пособий, таких как чрескожная (перкутанная) нефролитотрипсия, трансуретральная контактная уретеро- и пиелокаликотрипсия, а так же чрескожная и трансуретральная контактная цистолитотрипсия [1-3].

Собственно разрушение камней в мочевых путях осуществляется с помощью ультразвуковых, пневматических, электрокинетических, электрогидравлических и лазерных контактных литотрипторов, либо их комбинации. При этом каждый литотриптор имеет свои преимущества и недостатки [3, 4]. Так, при ультразвуковой литотрипсии используются только ригидные зонды и ригидные эндоскопы и сфера ее применения в настоящее время ограничивается в основном камнями почки. Ударная литотрипсия (пневматический или электрокинетический литотрипторы) является одним из наиболее эффективных и безопасных способов контактного разрушения камней. Вместе с тем использование таких литотрипторов также ограничено ригидными эндоскопами, а ретроградная пропульсия камня при трансуретральной уретеролитотрипсии считается недостатком метода. Электрогидравлический и лазерный методы литотрипсии, являясь эффективными

способами контактного дробления, могут применяться как с ригидными, так и с гибкими эндоскопами, что значительно расширяет сферу их использования в современной урологии. Однако электрогидравлическая литотрипсия вызывает существенно больше осложнений по сравнению с другими методами, поскольку произведенная ударная волна повреждает окружающие ткани. Лазерная литотрипсия менее травматична, но, требует более дорогостоящего оборудования и больше времени для фрагментации камня. При этом одним из недостатков метода является наличие потенциальной опасности лазерного излучения для окружающих и возможность повреждения дорогостоящих гибких эндоскопов за счет поломки лазерного волокна в изогнутом инструменте [3-7].

Для того, чтобы преодолеть недостатки устройств, существующих на рынке для интракорпоральной литотрипсии, компания Lithotech Medical Ltd (Израиль) разработала новый литотриптор, который позволяет безопасно разрушать камни во всех частях мочевых путей пациентов с помощью зондов различных диаметров, которые являются совместимыми как с ригидными так и с гибкими эндоскопами [8]. Этот метод литотрипсии существенно отличается по своему принципу действия от существующих и использует для разрушения камней короткие наносекундные электрические импульсы с крутыми фронтами [9-12].

Целью данной работы явилось проведение в лабораторных условиях сравнительного исследования эффективности фрагментации искусственных мочевых камней наносекундным электроимпульсным литотриптором (НЭИЛ) и стандартным электрогидравлическим литотриптором (ЭГЛ).

**МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ**

При внешней схожести двух рассматриваемых контактных литотрипторов (зонд с двумя электродами на дистальном конце, на который подается электрический импульс) они имеют между собой принципиальные отличия. Электрогидравлическая литотрипсия являлась первым методом интракорпоральной фрагментации мочевых камней, при которой использовался тонкий зонд, подводимый непосредственно к разрушаемому камню и содержащий два электрода. При подаче напряжения на зонд между электродами возникает разрядная электрическая дуга, которая испаряет жидкость, контактирующую с дистальным концом зонда. Электрический пробой жидкости создает кавитационные пузырьки, которые быстро расширяются, создавая, в свою очередь, первую ударную волну. После разрыва (лопания) кавитационных пузырьков, вторичная ударная волна создает давление, которое затем передается на близко расположенный камень. Многократно приложенная ударная волна создает сжимающие и растягивающие механические напряжения, которые приводят к разрушению мочевого камня. [13-15]. В тоже время новая технология *электроимпульсного разрушения* твердых биологических конкрементов основана на следующем явлении: при подаче коротких наносекундных электрических импульсов определенного напряжения на твердое тело, находящееся в жидкой среде, установлено, что твердый диэлектрик имеет более низкое напряжения пробоя, чем жидкая среда. Когда наносекундный импульс высокого напряжения с крутым фронтом приложен к мочевому камню, являющимся в своей основе твердым неорганическим диэлектриком, происходит его пробой и электрический ток протекает через плазменные каналы, образующиеся в объеме диэлектрика. При этом в камне возникают растягивающие термомеханические напряжения, которые приводят к его растрескиванию и, в конечном итоге, разрушению [8, 9].

На рис. 1 схематично дано сопоставление вольт-секундных характеристик пробоя при одинаковом разрядном промежутке для твердого тела и жидкой среды. Точка пересечения вольт-секундных характеристик Ас соответствует равенству диэлектрических прочностей сравнимых сред. При экспозиции импульсного напряжения менее  $2 \cdot 3 \cdot 10^{-7}$ с твердое тело становится электрически сла-

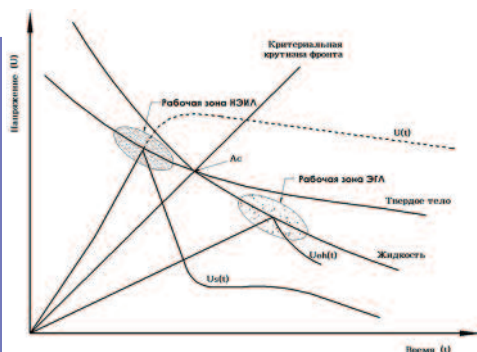


Рис. 1. Принципы электроимпульсного и электрогидравлического разрушения; сопоставление вольт-секундных характеристик различных сред (объяснения в тексте). Ас – точка, где вероятности пробоя жидкости и твердого тела равны; U(t) – импульс напряжения в отсутствии пробоя, Us(t) – импульс напряжения при пробое твердого диэлектрика, Ueh(t) – импульс напряжения при пробое жидкости. Здесь и далее: НЭИЛ – наносекундная электроимпульсная литотрипсия, ЭГЛ – электрогидравлическая литотрипсия

бее такого жидкого диэлектрика, как техническая вода, и в области диаграммы левее Ас преобладает электрический пробой твердого тела, вызывающий его разрушение. В то же время при известном электрогидравлическом способе дробления электрический разряд и пробой происходит всегда через жидкость (области диаграммы правее Ас), производя в ней ударную волну из-за использования намного более длинных импульсов и более низкого напряжения по сравнению с НЭИЛ. Эта ударная волна, вызванная ЭГЛ, может вызвать серьезное повреждение окружающих тканей, что явилось причиной, из-за которой ЭГЛ практически перестал использоваться для эндоскопического дробления камней. При электроимпульсном методе разрушения камней, в отличие от электрогидравлического, энергия электрического импульса выделяется непосредственно в объеме разрушаемого тела, а не в жидкости, что требует значительно меньших энергий для его дезинтеграции.

На рис. 2 схематично показан принцип работы НЭИЛ при использовании инверсии диэлектрической прочности между жидкостью и твердым телом в диапазоне коротких наносекундных импульсов с крутыми фронтами. Импульс напряжения U(t), имеющий параметры, соответствующие левой части диаграммы от точки Ас (рис. 1), подается на электроды, установленные на поверхности твердого тела (рис. 2а). При этом пробой твердого тела происходит в промежутке внутри твердого тела, а не по кратчайшему пути на его поверхности (рис. 2б). Явление, показанное на рисунке 2б, известно как «внедрение разряда в твердое тело» [9]. Стадия внедрения разряда характери-

зуется протеканием в канале разряда импульса тока I(t) и выделением энергии (рис. 2б). Если выделение энергии в канале разряда происходит достаточно быстро, то в твердом теле произойдет микровзрыв, приводящий к формированию кратера с отрывом части материала от твердого тела (рис. 2в). Среда, окружающая разрушаемый массив материала с токоподводящими электродами, выполняет в процессе роль агента, способствующего электрическому пробое твердого тела. Данная разновидность способа разрушения твердых тел электрическим пробоем получила название электроимпульсного способа разрушения материалов [9].

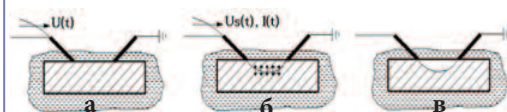


Рис. 2. а,б,в. Последовательность процессов пробоя и разрушения твердого тела при НЭИЛ (объяснения в тексте). U(t) – импульс напряжения, поданный на твердое тело; Us(t) – импульс напряжения при пробое, I(t) – импульс тока

Рис. 3 схематично показывает принцип работы ЭГЛ. Импульс напряжения U(t), имеющий параметры, соответствующие правой части диаграммы от точки Ас (рис. 1), подается на электроды, находящиеся в непосредственной близости от поверхности твердого тела. При достижении напряжения Ueh(t) происходит пробой жидкости вблизи поверхности твердого тела. Эта стадия характеризуется протеканием в канале разряда импульса тока I(t) и выделением энергии (рис. 3а). При этом, как уже отмечалось выше, при электрическом пробое жидкости происходит создание кавитационных пузырьков (рис. 3б), приводящих к возникновению ударной волны, созданию области давления на твердое тело и его последующего разрушения (рис. 3в).

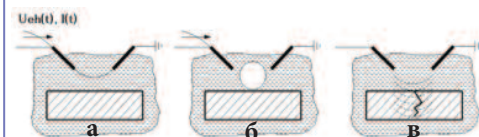


Рис. 3 а,б,в. Последовательность процессов пробоя жидкости и разрушения твердого тела при ЭГЛ (объяснения в тексте); Ueh(t) – импульс напряжения при пробое жидкости, I(t) – импульс тока

Механизм разрушения мочевых камней с помощью НЭИЛ, исходя из теории процесса, можно представить следующими взаимосвязанными стадиями. Первоначально происходит разрушение поверхности камня, которая расположена между электродами, под действием электрической дуги, создающей эффект микровзрыва и приводящей к созданию лунки откола в зоне электродов (рис 2а-в, рис. 4а).

Далее происходит накопление микроповреждений в объеме камня за счет создания в нем термомеханических напряжений, вызванных электрическим пробоем. Затем происходит объединение повреждений в магистральную трещину, соединяющуюся с исходной лункой-зоной разрушения между электродами и приводящих к последующему расколу камня (рис.4б).

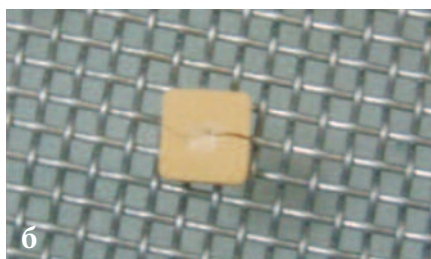
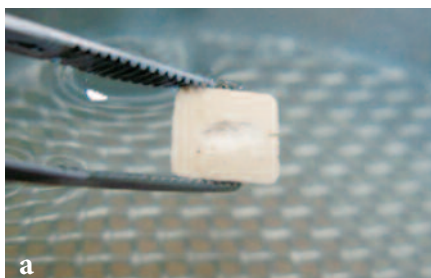


Рис. 4 а, б. Стадии разрушения образца искусственного «мочевого камня» при работе наносекундного электроимпульсного литотриптора (объяснения в тексте)

В то же самое время при ЭГЛ на начальной стадии не происходит создание кратера (рис. 5а), а механические напряжения, вызванные прохождением ударной волны через твердое тело, накапливаются в его объеме и, в конечном итоге, приводят к растрескиванию твердого тела. (рис. 5б).

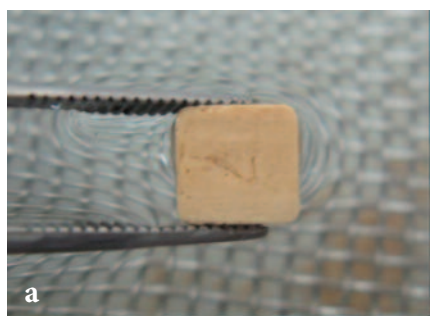


Рис. 5 а, б. Стадии разрушения образца искусственного «мочевого камня» при работе электрогидравлического литотриптора (объяснения в тексте)

На основе электроимпульсного способа был разработан новый, не имеющий аналогов, наносекундный электроимпульсный литотриптор (НЭИЛ), позволяющий создавать электрический пробой в мочевых камнях с последующей их фрагментацией [8]. В настоящее время НЭИЛ используется в клинической практике в десятках российских клиник и зарекомендовал себя как эффективный и безопасный литотриптор [10-12]. Базовыми характеристиками разработанного прибора является создание наносекундного импульса с фронтом менее 50 наносекунд, длительностью 250–500 наносекунд и напряжением до 10 kV при прикладываемой к объекту энергии от 0.3 и до 1.0 Дж.

В то же время необходимо отметить, что если при НЭИЛ зонд литотриптора по какой-либо причине не будет иметь прямого контакта с камнем или на него будет подано соответствующее напряжение, когда зонд расположен только в жидкости, то мы также получим разряд, пробой жидкости и создание волны давления. В связи с этим были выполнены эксперименты на собаках для проверки безопасности НЭИЛ, где была показана низкая травматичность метода для уретры и мочевого пузыря собак [16]. В дополнение к этому, при проведении тестов на репульсацию модельных камней, мы установили, что НЭИЛ создает существенно более низкие величины давления в сравнении с ЭГЛ и при этом наблюдается значительно меньшая пропульсия образцов.

Для моделирования «твердых» и «мягких» мочевых камней мы использовали два вида искусственных камней «Begostone» [17], физические свойства которых представлены в табл. 1. Процедура приготовления образцов была выдержана в соответствии с рекомендациями изготовителя [18]. Разница в плотности и твердо-

сти материалов достигалась изменением пропорции исходного порошка материала к воде при их перемешивании (табл. 1).

На полученных материалах были измерены плотность в единицах по шкале Хунсфильда (HU) и твердость по методу Виккерса (HV). Измеренная усредненная плотность «твердых» образцов составляла 2530 единицы HU, «мягких» образцов - 1400 единиц HU. Измерение твердости по Виккерсу выполнялось при нагрузке 100 г и времени выдержки 10 секунд. Измеренная величина микротвердости для «твердых» образцов составляла ~ 90 HV, а для «мягких» образцов ~ 60 HV. Для проведения испытаний были изготовлены 3 типа-размера образцов камней в форме прямоугольного параллелепипеда. Каждый размер камня соответствовал определенному размеру зонда литотрипторов. В экспериментах с ЭГЛ использовали зонды трех типоразмеров: 3.0 Fr, 4.5 Fr и 7.0 Fr. Для НЭИЛ использовались зонды 2.7 Fr, 4.5 Fr и 6.0 Fr. Мы выбрали размеры камней для соответствующих зондов таким образом, чтобы твердые камни были разрушены НЭИЛ приблизительно в пределах 1/3 рабочего ресурса зонда при максимальной энергии импульса. Сравнение эффективности литотрипторов в экспериментах было выполнено для пар зондов, которым соответствовал определенный размер камня (табл. 2).

Во всех экспериментах один зонд использовался для разрушения одного камня определенного размера.

## МЕТОДИКА ЭКСПЕРИМЕНТА

Сравнительные исследования проводились в физиологическом растворе (0,9% раствор NaCl) при комнатной температуре. Камни указанного размера для каждого типа зонда литотрипторов помещались на

Таблица 1. Свойства искусственных камней Begostone

Соотношение Begostone:вода	15:3 / 15:6
Объем образцов, используемых в тестах	100, 256, 320 mm <sup>3</sup>
Прочность на растяжение	7 МПа / 3.2 МПа
Продольная скорость волны	8.2 * 10 <sup>6</sup> kg/m <sup>2</sup> sec / 4.9 * 10 <sup>6</sup> kg/m <sup>2</sup> sec
Поперечная скорость волны	4.6 * 10 <sup>6</sup> kg/m <sup>2</sup> sec / 2.8 * 10 <sup>6</sup> kg/m <sup>2</sup> sec

Таблица 2. Выбор зондов и камней для сравнения эффективности литотрипторов

Но. сравнения	Зонд НЭИЛ	Зонд ЭГЛ	размер камня, мм
1	2.7 Fr	3.0 Fr	5x5x4
2	4.5 Fr	4.5 Fr	8x8x4
3	6.0 Fr	7.0 Fr	8x8x5

НЭИЛ – наносекундный электроимпульсный литотриптор, ЭГЛ – электрогидравлический литотриптор

Таблица 3. Условия проведения эксперимента для рассматриваемых литотрипторов

НЭИЛ			ЭГЛ		
Энергия в импульсе Дж.	E min	0.4	Энергия в импульсе Дж.	E min	0.36
	E max	1		E max	0.96
Частотный режим	Режим единичных импульсов		Частотный режим	Режим единичных импульсов	
Количество последовательных импульсов, подаваемых на камень	Изменяемое		Количество последовательных импульсов, подаваемых на камень	Изменяемое	

сетку из нержавеющей стали с размерами ячеек 2x2 мм, погруженную в раствор. Дистальную часть зонда располагали под углом 90 градусов к горизонтальной поверхности «камня» и приводили в контакт с образцом (НЭИЛ), либо располагали в непосредственной близости к поверхности камня (ЭГЛ). После этого на зонд подавался электрический импульс от соответствующего литотриптора. После подачи серии импульсов поверхность разрушаемого камня исследовалась, после чего эксперимент продолжался. Переустановка зонда выполнялась также после каждой потери контакта с разрушаемым камнем. Эксперимент прекращали, когда на поверхности сетки не оставалось частичек разрушенного «камня», то есть когда фрагментируемый образец был раздроблен на части менее 2 мм. Это и являлось успешным критерием проведения эксперимента. Для предотвращения влияния эффекта репульсации «камня» (эффект отталкивания) на результаты эксперимента, камень или его часть удерживалась в процессе дробления специальным пинцетом. Каждый эксперимент с заданным типом и размером «камня» и зонда повторяли не менее 5 раз.



Рис. 6. Приборы, используемые в экспериментах: а. наносекундный электроимпульсный литотриптор «Urolit-105M»; б. электрогидравлический литотриптор «Lithotron EL 25»

При заданной энергии регистрировалось количество импульсов, необходимое для разрушения определенного камня заданным типом зонда. Эффективность НЭИЛ и ЭГЛ сравнивалась при сопоставимых уровнях энергии, используя одинаковые типы камней и соответствующие диаметры зондов. В дальнейшем регистрируемые данные были пересчитаны для обоих случаев в накопленную энергию, необходимую для полной фрагментации камня на части, размером менее 2 мм.

**В экспериментах использовались:**

1. Наносекундный электроимпульсный литотриптор «Urolit-105M» («Lithotech Medical Ltd.», Израиль) (рис. 6а), имеющий энергию в импульсе от 0.3 до 1 Дж. (при этом диапазон энергий поделен на 8 частей с шагом 0.1 Дж.), работающий в режиме однократных импульсов и частотном режиме 1 - 5 Гц (шаг 1 Гц).

2. Электрогидравлический литотриптор «Lithotron EL 25 Combilith» («Wald Elektronik GmbH», Германия) (рис. 6б), имеющий энергию в импульсе от 0.36 и 0.96 Дж, работающий в режиме однократных импульсов и таком же частотном режиме.

Рабочие параметры оборудования для выполнения сравнительных тестов приведены в табл. 3. Как видно из табл. 2, 3, некоторая разница в минимальной и максимальной мощности сравниваемых устройств частично компенсируется разницей в диаметре зондов.

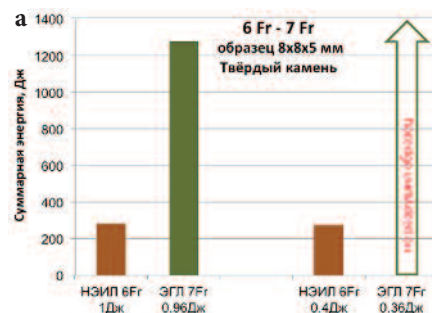
После проведения тестов был выполнен статистический анализ результатов измерений. Критерием оценки существенного отличия полученных результатов для двух исследуемых приборов был выбран критерий р-значения при статистическом уровне значимости 5%. Расчет проводился с использованием программы SPSS Statistics.

**РЕЗУЛЬТАТЫ ЭКСПЕРИМЕНТА И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ**

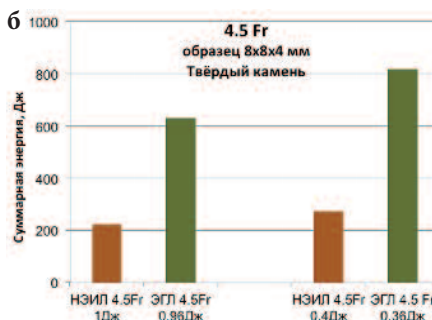
Суммарная энергия (E sum) и количество импульсов, необходимое для разрушения «камня» определенного типа и размера для двух сравниваемых литотрипторов в эксперименте приведены в табл. 4.

Критерием для сравнения эффективности приборов была выбрана суммарная энергия, затраченная на разрушение камня и приводящая к его требуемой фрагментации. Для наглядности, данные суммарной энергии рассматриваемых пар зондов (табл. 4) представлены на рис. 7.

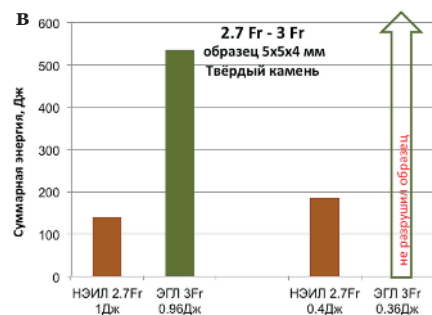
Рис. 7. Сравнение суммарной энергии, затраченной на фрагментацию камней для выбранных пар зондов



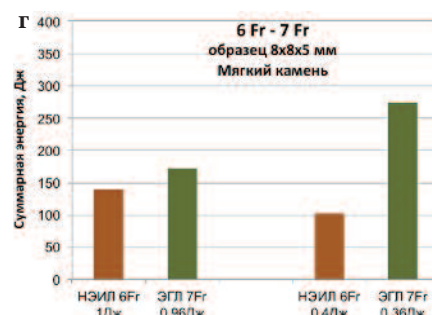
а - зонды 6.0 Fr и 7.0 Fr, твердый камень



б - зонды 4.5 Fr и 4.5 Fr, твердый камень



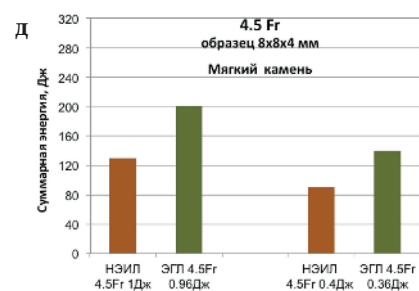
в - зонды 2.7 Fr и 3.0 Fr, твердый камень



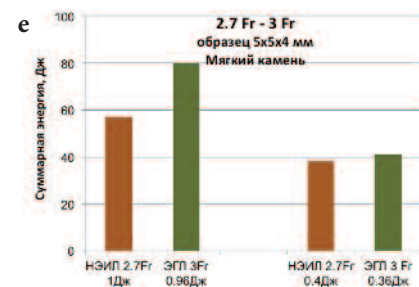
г - зонды 6.0 Fr и 7.0 Fr, мягкий камень

Таблица 4. Результаты испытаний, где Esum – суммарная энергия, потребовавшаяся для разрушения камня

Твердый «камень», Электроимпульсный Литотриптор, Энергия импульса 1 Дж					
зонд 2.7 Fr, камень 5x5x4 мм		4.5 Fr, камень 8x8x4 мм		6 Fr, камень 8x8x5 мм	
Esum, Дж	К-во имп.	Esum, Дж	К-во имп.	Esum, Дж	К-во имп.
<b>141</b>	<b>141</b>	<b>222</b>	<b>222</b>	<b>280</b>	<b>280</b>
(±76)		(±22)		(±59)	
Твердый «камень», Электрогидравлический Литотриптор, Энергия импульса 0.96 Дж					
зонд 3 Fr, камень 5x5x4 мм		4.5 Fr, камень 8x8x4 мм		7 Fr, камень 8x8x5 мм	
Esum, Дж	К-во имп.	Esum, Дж	К-во имп.	Esum, Дж	К-во имп.
<b>535</b>	<b>557</b>	<b>630</b>	<b>656</b>	<b>1276</b>	<b>1329</b>
(±169)		(±200)		(±181)	
Твердый «камень», Электроимпульсный Литотриптор, Энергия импульса 0.4 Дж					
зонд 2.7 Fr, камень 5x5x4 мм		4.5 Fr, камень 8x8x4 мм		6 Fr, камень 8x8x5 мм	
Esum, Дж	К-во имп.	Esum, Дж	К-во имп.	Esum, Дж	К-во имп.
<b>186</b>	<b>465</b>	<b>273</b>	<b>683</b>	<b>275</b>	<b>688</b>
(±90)		(±225)		(±176)	
Твердый «камень», Электрогидравлический Литотриптор, Энергия импульса 0.36 Дж					
зонд 3 Fr, камень 5x5x4 мм		4.5 Fr, камень 8x8x4 мм		7 Fr, камень 8x8x5 мм	
Esum, Дж	К-во имп.	Esum, Дж	К-во имп.	Esum, Дж	К-во имп.
<b>473</b>	<b>1315</b>	<b>818</b>	<b>2272</b>	<b>(1904)</b>	<b>(5288)</b>
Не разрушил		(±86)		(±238)	
Мягкий «камень», Электроимпульсный Литотриптор, Энергия импульса 1 Дж					
зонд 2.7 Fr, камень 5x5x4 мм		4.5 Fr, камень 8x8x4 мм		6 Fr, камень 8x8x5 мм	
Esum, Дж	К-во имп.	Esum, Дж	К-во имп.	Esum, Дж	К-во имп.
<b>57</b>	<b>57</b>	<b>129</b>	<b>129</b>	<b>139</b>	<b>139</b>
(±10)		(±45)		(±38)	
Мягкий «камень», Электрогидравлический Литотриптор, Энергия импульса 0.96 Дж					
зонд 3 Fr, камень 5x5x4 мм		4.5 Fr, камень 8x8x4 мм		7 Fr, камень 8x8x5 мм	
Esum, Дж	К-во имп.	Esum, Дж	К-во имп.	Esum, Дж	К-во имп.
<b>80</b>	<b>83</b>	<b>201</b>	<b>209</b>	<b>172</b>	<b>179</b>
(±17)		(±90)		(±48)	
Мягкий «камень», Электроимпульсный Литотриптор, Энергия импульса 0.4 Дж					
зонд 2.7 Fr, камень 5x5x4 мм		4.5 Fr, камень 8x8x4 мм		6 Fr, камень 8x8x5 мм	
Esum, Дж	К-во имп.	Esum, Дж	К-во имп.	Esum, Дж	К-во имп.
<b>38</b>	<b>95</b>	<b>90</b>	<b>224</b>	<b>101</b>	<b>253</b>
(±5)		(±40)		(±99)	
Мягкий «камень», Электрогидравлический Литотриптор, Энергия импульса 0.36 Дж					
зонд 3 Fr, камень 5x5x4 мм		4.5 Fr, камень 8x8x4 мм		7 Fr, камень 8x8x5 мм	
Esum, Дж	К-во имп.	Esum, Дж	К-во имп.	Esum, Дж	К-во имп.
<b>41</b>	<b>113</b>	<b>140</b>	<b>389</b>	<b>274</b>	<b>761</b>
(±17)		(±41)		(±56)	



д - зонды 4.5 Fr и 4.5 Fr, мягкий камень



е - зонды 2.7 Fr и 3.0 Fr, мягкий камень

Таким образом, из приведенных данных (табл. 4) и построенных диаграмм (рис. 7 а-е) ясно видно, что практически во всех исследованных случаях при разрушении искусственных камней НЭИЛ требует значительно меньших энергий, чем ЭГЛ, что говорит о его более высокой эффективности. При этом следует отметить, что количество успешно фрагментированных камней в нашей работе при использовании НЭИЛ составило 100%, то есть во всех выполненных экспериментах образцы были разрушены на части менее 2 мм. В то же время при использовании ЭГЛ в двух экспериментах «камни» не были фрагментированы (рис. 7а, в; «твердые камни», энергия 0.36 Дж). Рассчитанная величина «р» для большинства рассмотренных случаев, в которых было возможно проведение статистической оценки (кроме двух экспериментов, в которых на электрогидравлическом литотрипторе не удалось вообще разрушить исследуемые образцы), составляла менее 0,04 ( $p < 0,04$ ). И только в одном случае при разрушении мягких камней зондами 2.7 Fr (НЭИЛ) и 3.0 Fr (ЭГЛ) при минимальной энергии импульса 0,4 Дж и 0,36 Дж соответственно величина «р» была выше порогового значения 0,05 ( $p > 0,05$ ) (рис. 7е).

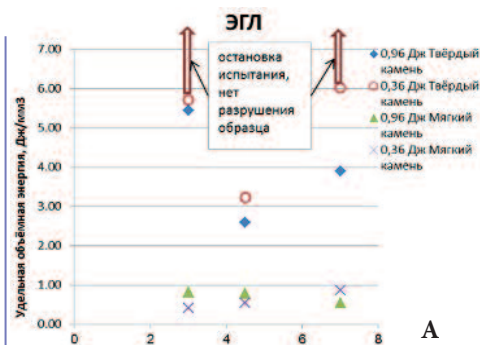
Из приведенных данных (табл. 4, рис. 7) следует, что для подавляющего большинства исследованных случаев при фрагментации искусственных камней наносекундный электроимпульсный литотриптор требует существенно более низкой суммарной энергии для их разру-



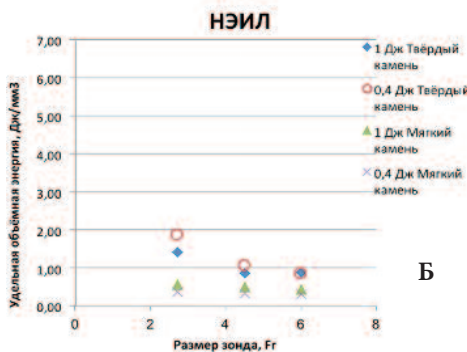
шения, чем электрогидравлический литотриптор, то есть является более эффективным. Отличия по суммарной энергии разрушения, количеству импульсов и времени работы прибора во многих случаях отличаются в несколько раз. Вместе с тем, основываясь на результатах статистической обработки данных, полученных в экспериментах при разрушении мягких камней зондами 2.7 Fr (НЭИЛ) и 3.0 Fr (ЭГЛ) при минимальной энергии импульса 0.4 Дж и 0.36 Дж, можно сказать, что, несмотря на некую разницу в результатах эксперимента (табл. 3, рис 7е), мы не можем однозначно заявить о преимуществе НЭИЛ в данном специфическом случае, так как рассчитанная величина критерия «р» выше порогового значения. То есть в данном случае только при малых энергиях импульса, зондах небольшого диаметра и «мягких» камнях мы имеем сходные результаты по двум рассматриваемым методам контактной литотрипсии. Во всех остальных исследованных случаях (особенно при использовании импульсов с энергией приблизительно 1 Дж на «твердых» камнях) электроимпульсный метод разрушения камней продемонстрировал свое существенное преимущество над электрогидравлическим, что однозначно подтверждается и статистической обработкой данных. Кроме значительного различия в величинах регистрируемых показателей разброс их значений в большинстве случаев также существенно ниже для НЭИЛ по сравнению с ЭГЛ.

Принимая во внимание полученные результаты, представляется также интересным рассмотреть зависимость затраченной суммарной энергии для разрушения «камня» приведенной к его объему (удельную энергию фрагментации «камня») от плотности «камня» и размера зонда для обоих литотрипторов. Данные удельной суммарной энергии фрагментации для каждого литотриптора в зависимости от размера зонда и плотности «камня» приведены на рис. 8 а, б.

Полученные результаты показывают совершенно разные зависимости удельной энергии, затрачиваемой на разрушение «камней», как от плотности образца, так и от диаметра зонда. Так, для ЭГЛ не наблюдается явной зависимости удельной энергии импульса, приложенной к «камню» от плотности материала образца и от диаметра зонда. Вместе с



а. Электрогидравлический литотриптор



б. Наносекундный электроимпульсный литотриптор

Рис. 8. Зависимость удельной энергии фрагментации камня от его плотности и размера зонда литотриптора

тем для разрушения «твердых камней» всегда требуются существенно большие удельные энергии, чем для разрушения «мягких камней» (Рис. 8 а). В тоже время для НЭИЛ наблюдается явная зависимость удельной энергии от плотности разрушаемого материала и происходит явное уменьшение удельной энергии, требуемой для разрушения «камня» при увеличении размера зонда (Рис. 8б). При этом общий, усредненный по всем полученным результатам, уровень необходимой удельной энергии фрагментации «камней» для НЭИЛ более чем в 4 раз

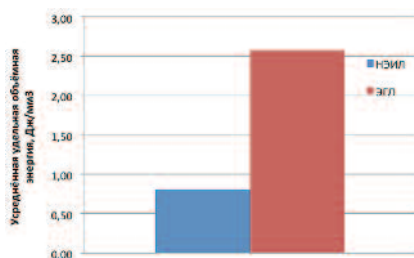


Рис. 9. Общая удельная энергия, необходимая для разрушения экспериментальных образцов ниже, чем для ЭГЛ (Рис. 9).

Таким образом, для НЭИЛ требуются существенно более низкие значения суммарной энергии для разрушения «камня» и соответственно затраченного для этого времени при сопоставимых параметрах импульсов.

Как было описано ранее, действия сравниваемых литотрипторов отличаются механизмом разрушения образцов и, в пер-

вую очередь, способом передачи энергии камню с целью его последующего разрушения. При наносекундном электроимпульсном разрушении энергия как бы непосредственно «вкачивается» в камень в отличие от электрогидравлической литотрипсии. В связи с этим НЭИЛ требует значительно меньших энергий для разрушения камней по сравнению с ЭГЛ, что и доказано экспериментально. Кроме того, эффективность НЭИЛ зависит от пробивного расстояния между электродами зонда, а это расстояние связано с диаметром зонда, поэтому с увеличением его диаметра требуется меньшая удельная энергия для разрушения камня. Таким образом, явные различия в результатах эксперимента и зависимостях, приведенных на рис. 7 и рис. 8 экспериментально подтверждают утверждение, что, несмотря на внешнюю схожесть двух методов (подача электрического импульса на зонд, электрический разряд на конце зонда), мы имеем дело с разными механизмами разрушения твердых тел. Различием в механизмах разрушения камней и объясняется существенное отличие полученных данных, а также различное влияние плотности (твердости) образцов искусственных камней на полученные результаты.

**ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

В настоящей работе проведены сравнительные экспериментальные исследования эффективности наносекундного электроимпульсного литотриптора с электрогидравлическим литотриптором. Сравнимые литотрипторы отличаются механизмом разрушения образцов, что и приводит к различному влиянию плотности и твердости образцов камней на полученные результаты. Результаты исследований показывают, что для большинства режимов работы и типов образцов камней НЭИЛ требует существенно более низкой энергии и меньшего времени для разрушения «камней», чем ЭГЛ. При этом число успешно фрагментированных образцов при использовании НЭИЛ составило 100%, то есть во всех выполненных экспериментах образцы были разрушены на части менее 2 мм, в то время как при работе ЭГЛ в ряде случаев не удалось получить положительные результаты, то есть камни не были фрагментированы. Следовательно, по всем параметрам электроимпульсный литотриптор является более эффективным устройством для контактного дробления мочевых камней, чем электрогидравлический. ■

**Резюме:**

Цель работы - сравнительное исследование эффективности фрагментации искусственных мочевых камней новым наносекундным электроимпульсным литотриптором (НЭИЛ) и стандартным электрогидравлическим литотриптором (ЭГЛ). Применялись образцы двух типов камней, симулирующие «твердые» и «мягкие» мочевые камни, для приготовления которых использовался стоматологический сверхпрочный гипс BegoStone. Для ЭГЛ использовали зонды трех типоразмеров: 3.0 Fr, 4.5 Fr и 7.0 Fr, для НЭИЛ - зонды 2,7 Fr, 4,5 Fr и 6,0 Fr. Сравнение эффективности литотрипторов в экспериментах было выполнено для пар зондов, которым соответствовал определенный размер камня. «Камни» указанного размера для каждого типа зонда литотрипторов помещались на сетку из нержавеющей стали с размерами ячеек 2x2 мм, погруженную в воду комнатной температуры. Эксперимент прекращали, когда на поверхности сетки не оставалось частичек разрушенного «камня». Результаты показали, что для разрушения большинства искусственных камней НЭИЛ требовал существенно более низкой энергии и меньшего времени, чем ЭГЛ. Количество успешно фрагментированных «камней» при использовании НЭИЛ составило 100%, в то же время при использовании ЭГЛ в двух экспериментах «камни» не были фрагментированы. Только при малых энергиях импульса, зондах небольшого диаметра и «мягких» камнях получены сходные результаты по двум рассматриваемым методам контактной литотрипсии. Во всех остальных случаях электроимпульсный метод продемонстрировал существенное преимущество над электрогидравлическим. Показано, что для НЭИЛ требуются существенно более низкие значения суммарной энергии для разрушения «камня».

**Ключевые слова:** электроимпульсный литотриптор, электрогидравлический литотриптор, мочевые камни.

**Key words:** electropulse lithotripter, electrohydraulic lithotripter, urinary stones.

**ЛИТЕРАТУРА**

1. Урология: Учебник. [Под ред. Н.А.Лопаткина]. – 7-е изд., перераб. и доп. – М.: ГЭОТАР-МЕД, 2011. – 815 с.
2. Мартов А.Г., Ергаков Д.В. Достижения современной эндоурологии. // Материалы XII съезда Российского общества урологов. М., 2012. С. 417-426.
3. Мартов А.Г., Сафаров Р.М., Гущин Б.Л., Кудрявцев Ю.В. Сравнительная характеристика эффективности и безопасности применения различных типов контактных литотрипторов. // Материалы пленума правления Российского общества урологов, Саратов, 15-17 сентября 1998 г. Москва, 1998. С. 312-313.
4. Piergiovanni M, Desgrandchamps F, Cochand-Priollet B, Janssen T, Colomer S, Teillac P, Le Duc A. Ureteral and bladder lesions after ballistic, ultrasonic, electrohydraulic, or laser lithotripsy. // J Endourol. 1994. Vol. 8, N 4. P. 293-299.
5. Sofer M, Watterson JD, Wollin TA, Nott L, Razvi H, Denstedt JD. Holmium:YAG laser lithotripsy for upper urinary tract calculi in 598 patients. // J Urol. 2002. Vol. 167. P. 31-34.
6. Marks AJ, Teichman JM. Lasers in clinical urology: state of the art and new horizons. // World J Urol. 2007. Vol. 25, N 3. P. 227-233.
7. Santa-Cruz RW, Leveillee RJ, Krongrad A. Ex vivo comparison of four lithotripters commonly used in the ureter: what does it take to perforate? // J Endourol. 1998. Vol. 12, N 5. P. 417-422.
8. Chernenko V, Diamant V, Lerner M, Khachin S, Khachin V. Method for intracorporeal lithotripsy fragmentation and apparatus for its implementation. // Патент US 7087061 and US 20070021754.
9. Усов А.В., Семкин Б.В., Зиновьев Н.Т. Переходные процессы в установках электроимпульсных технологий. СПб.: Наука, 2000. - 160с.
10. Гудков А.В., Бощенко В.С., Афонин В.Я. Контактная электроимпульсная литотрипсия. // Урология. 2009. N 2. С. 32-37
11. Румянцев А.А., Дутов В.В., Беляев В.В., Саакян А.А., Беляев Д.В. Трансуретральная контактная электроимпульсная уретеропиелолитотрипсия. // Урология. 2011. N 3. С. 40-43.
12. Boshchenko, VS, Gudkov AV, Afonin VY, Petlin AV. Assessment of efficiency and safety of retrograde contact electropulse lithotripsy: Simple pilot multicenter study. // 27th Annual Congress of the European Association of Urology, Paris 2012. Eur Urol Suppl. 2012. Vol. 11. P. e496.
13. Siegel JH, Ben-Zvi JS, Pullano WE. Endoscopic electrohydraulic lithotripsy. // Gastrointest Endosc. 1990. Vol. 36. P. 134.
14. Grocela JA, Dretler SP. Intracorporeal lithotripsy. Instrumentation and development. // Urol Clin North Am. 1997. Vol. 24, N 1. P. 13-23.
15. Zhong P, Tong HL, Cocks FH, Preminger GM. Transient oscillation of cavitation bubbles near stone surface during electrohydraulic lithotripsy. // J Endourol. 1997. Vol. 11, N 1. P. 55-61.
16. Boshchenko VS, Gudkov AV, Arseniev AV, Afonin VY. Contact electric pulse impact on urinary tract wall in dogs: 1-year experimental morphological study. // 27th Annual EAU Congress, February 2012, Paris. Eur Urol Suppl. 2012. Vol. 11. P. e101.
17. Esch E, Simmons WN, Sankin G, Cocks HF, Preminger GM, Zhong P. A simple method for fabricating artificial kidney stones of different physical properties. // Urol Res. 2010. Vol. 38, N 4. P. 315-319.
18. Liu Y, Zhong P. BegoStone - a new stone phantom for shock wave lithotripsy research. // J Acoust Soc Am. 2002. Vol. 112, N 4. P. 1265-1268.



**Обновленная версия Uro.TV работает не только на компьютерах и ноутбуках, но также на мобильных устройствах, включая iPhone и iPad!**



# Распределение камней верхних мочевых путей на категорию сложности с позиций применения эндоскопического метода лечения

**Distribution of the upper urinary tract stones by their complexity from the position of application of endoscopic technique of treatment**

*F.A. Akilov, Sh.I. Giyasov, Sh.T. Mukhtarov, F.R. Nasirov*

**Objective.** A rational division of the upper urinary tract stones by their complexity from position of endoscopic surgery.

**Materials & methods.** We retrospectively reviewed medical records of 1027 patients, with stones located in upper urinary tract (597 males – 58.1% and 430 females – 41.9%), with mean age  $38,9 \pm 15,6$  (from 4 to 84) years. The age of 46 (4,5%) patients ranged from 4 to 15 years. The mean stone size was  $30,3 \pm 0,6$  (3 to 150) mm. All endoscopic interventions were performed by three experienced surgeons. Regardless of the type of access (percutaneous, transurethral), procedures were performed using pneumatic lithotripter, which made it possible to objectively evaluate the effectiveness of treatment in the different groups.

**Results.** Patients with a single stone, localized in the calyx or in the renal pelvis or ureter were 446; with multiple stones, which are localized in the calyx and/or pelvis, and/or ureter – 384; with staghorn stone or combination of a staghorn stone with single or multiple stones – 197. Comparative analysis conducted between groups, based on the size of stones, the duration of the endoscopic intervention, intraoperative blood loss, «stone-free» rate after single procedure, demonstrated significant difference between all groups.

**Conclusion.** The division of patients into groups with simple and complex stones, from position of endoscopic treatment, enables randomization of patients, facilities for statistical data processing, objective evaluation of the treatment efficacy, as well allows development of a clear, objective prognostic preoperative protocols and “written consents” of subsequent procedures for patients.

*Ф.А. Акилов, Ш.И. Гиясов, Ш.Т. Мухтаров, Ф.Р. Насыров*  
Республиканский Специализированный Центр Урологии (РСЦУ)

**Н**ефролитиаз по своей природе полиэтиологичное заболевание и вопрос его этиотропного лечения до сих пор остается нерешенным. Поэтому разработка и совершенствование хирургических и иных способов лечения различных форм проявления нефролитиаза на сегодняшний день остается актуальной проблемой. Широкое распространение получило применение неинвазивной экстракорпоральной (дистанционной) ударно-волновой литотрипсии (ЭУВЛ, ДУВЛ), различных способов эндоскопического удаления камней – перкутанная нефролитотрипсия (ПНЛ) и нефролитоэкстракция, трансуретральная уретеролитотрипсия и экстракция, внедряются ретроперитонеоскопическая (РП) пиелолитотомия и РП уретеролитотомия. Однако эффективность последних в сравнении с вышеуказанными популярными методами пока не доказана. По-прежнему в случаях, когда имеется камень в сочетании с некоторыми видами аномалий развития верхних мочевых путей, при вторичных камнях, обусловленных обструкцией мочеточника или лоханочно-мочеточникового сегмента, некоторых формах коралловидного нефролитиаза используются открытые вмешательства. Объем применения открытых вмешательств при нефролитиазе за последние годы сократился, уступая свою позицию современным технологиям. Эндоскопический метод лечения нефролитиаза, в последние 20-30 лет, находит все более широкое применение и этим методом удаляются до 70% коралловидных и множественных камней [1, 2]. Опыт хирургов в этой области достиг такой степени, что специалисты, владеющие эндоскопической техникой, стали разрабатывать способы удаления камней чашечно-лоханочной системы доступом через естественные мочевые пути (трансуретрально), минуя паренхиму почки, тем самым, осу-

ществляя дальнейшее уменьшение травматичности метода [3, 4]. Внедряются бездренажные методы эндоскопического лечения, когда удаление камней почки и мочеточника заканчивается без привычного для практики урологов дренирования мочевых путей [5-9]. Это делает возможным уменьшение числа различных осложнений, улучшение качества жизни пациента в послеоперационном периоде, и в конечном итоге, повышение эффективности лечения.

Все указанные методы лечения нефролитиаза нашли свое применение в Республиканском специализированном центре урологии (РСЦУ) (Ташкент). Эндоскопический метод лечения применяется при камне или камнях мочеточника, чашечно-лоханочной системы, вплоть до коралловидного камня или его сочетании с множественными камнями. Учитывая широкие возможности применения эндоскопического метода в лечении нефролитиаза, мы посчитали возможным в целях оптимизации метода осуществить попытку классификации камней по категории сложности их удаления.

Целью исследования явилось рациональное разделение камней верхних мочевых путей по категории их сложности с позиции эндоскопической хирургии. Для достижения данной цели были обозначены следующие задачи:

- разделить пациентов на категории, в зависимости от наличия простых и сложных камней, с учетом их количественной оценки;
- провести в образовавшихся группах пациентов сравнительную оценку по размеру камней, продолжительности эндоскопического операционного времени для их удаления, объему интраоперационной кровопотери и полноте удаления камней за один этап вмешательства;
- определить целесообразность разделения пациентов на группы в зависимости от категории сложности камней.

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Ретроспективно были изучены истории болезни 1027 пациентов (597 мужчин – 58,1% и 430 женщин – 41,9%) в возрасте от 4 до 84 (38,9±15,6) лет, 46 пациентов были в возрасте до 15 лет. 453 вмешательства были выполнены на правой почке, 454 – на левой, 42 – последовательно с двух сторон (84 вмешательства) и 36 – на единственной почке.

Камни были расположены в ЧЛС – у 765 (74,5%) больных, в ЧЛС и в мочеточнике – у 60 (5,8%), только в мочеточнике – у 202 (19,7%).

Размер камней измеряли в миллиметрах на основании данных обзорной рентгенографии мочевых путей, в некоторых случаях, в сочетании с данными дефекта наполнения контрастного вещества и ультразвукового исследования верхних мочевых путей. Средний размер камней у 1027 пациентов составил 30,3±0,6 (от 3 до 150) мм, размер камней мочеточника – 14,4 ± 0,5 (от 3 до 55) мм.

948 пациентам операции были выполнены перкутанно в положении паци-

ента на животе, из них через 2 доступа – у 77 больных, через три – у 14, четыре доступа потребовались двум больным. У остальных 79 камни были удалены трансуретральным доступом. У всех пациентов, выполнялась только пневматическая литотрипсия, что дало возможность объективно оценить эффективность лечения в различных группах.

Анестезиологический риск вмешательств определяли по классификации оценки объективного статуса больного, принятой Американским обществом анестезиологов (ASA).

## РЕЗУЛЬТАТЫ

У 446 (43,4%) из 1027 пациентов, в верхних мочевых путях, мы обнаружили по одному камню различных размеров, и обозначили эту группу как «**простые камни**» (одиночные камни). В нее вошли все одиночные камни, локализованные в мочеточнике, чашечке или в лоханке.

У 581 (56,6%) больных оказалось более одного камня в верхних мочевых путях, соответственно, эту группу обо-

значили как «**сложные камни**». В эту группу отнесли пациентов с множественными камнями, локализованными в мочеточнике, в ЧЛС или с сочетанием одного камня мочеточника с камнем, расположенным в ЧЛС, с коралловидными камнями и с сочетанием коралловидных камней с другими камнями мочевых путей. Учитывая сложность лечения коралловидного нефролитиаза, группу со «сложными камнями» распределили на две подгруппы. К одной отнесли всех пациентов с множественными камнями в верхних мочевых путях (больше одного камня), независимо от их расположения и размера. Во вторую включили пациентов с коралловидным камнем и/или коралловидным в сочетании с одиночным или множественными камнями. Далее, для оценки правомочности такого разделения, мы провели сравнительную оценку размеров камней между группами и подгруппами (табл. 1).

Сравнительная оценка размеров камней между группами пациентов «простыми» и «сложными» камнями и подгруппами оказалась статистически достоверной и разделение пациентов на группы, исходя из размеров камней, представляется целесообразным.

В соответствии с вышеизложенным принципом разделения пациентов нами проведены ретроспективный анализ и сравнительная оценка продолжительности эндоскопических вмешательств при удалении камней (табл. 2). Наглядно подтвержден тот факт, что чем больше камней в мочевых путях и сложнее их конфигурация, тем продолжительнее время эндоскопического вмешательства.

Нами проведена оценка травматизма вмешательства с учетом объема интраоперационной потери крови. Согласно технологии эндоскопического вмешательства интраоперационная кровопотеря наблюдается чаще и больше по объему при удалении камня с помощью доступа, выполненного через паренхиму почки, а также зависит от количества перкутанных доступов (табл. 3).

Проведенный нами анализ показал, что интраоперационная кровопотеря чаще наблюдается при удалении сложных камней. Сравнение среднего объема кровопотери в группах также показало статистическую достоверность различий при удалении простых и сложных камней. Недостоверными оказались различия между пациентами

Таблица 1. Распределение больных согласно размеру камня(ей)

№	Характеристика камней	Исходный размер камня (мм) M ± m	±σ
1.	Простые камни	18.2±0.4*,***	8.1
2.	Сложные камни	39.6±0.8*	20.4
из них:			
а.	Два и более камней	34.5±0.8**,***	16.6
б.	Коралловидные, коралл. в сочетании с одиночными или множественными камнями	49.4±1.7**,***	23.4
Общая группа		30.3±0.6	19,4

\*p<0,001 при оценке размеров камней между группами пациентов с простыми и сложными камнями

\*\*p<0,01 при оценке размеров камней в группе со сложными камнями

\*\*\*p<0,001 при оценке размеров камней между группой «простых камней» и каждой подгруппой «сложных камней»

Таблица 2. Продолжительность эндоскопического вмешательства в зависимости от сложности камней

№	Характеристика камней	Продолжительность операции (мин.) M ± m	±σ
1.	Простые камни	63,7±1,1*,**, ***	23,2
2.	Сложные камни	82.0 ±1.3*	30.4
из них:			
а.	Два и более камней	76,6±1,5**	28.5
б.	Коралловидные, коралл. в сочетании с одиночными или множественными камнями	92,5±2.2***	31,2
Общая группа		74.0±0.9	28.9

\*p<0,001 при оценке времени операции между группами пациентов с простыми и сложными камнями

\*\*p<0,01 при оценке времени операции между группой с простыми камнями и подгруппой с множественными камнями

\*\*\*p<0,001 при оценке времени операции между группой с простыми камнями и подгруппой с коралловидными камнями

**Таблица 3. Частота и объем интраоперационной кровопотери в зависимости от сложности камней**

№	Характеристика камней	Кол-во больных с кровопотерей (%)	Объем кровопотери (мл), $M \pm m$	$\pm \sigma$
1.	<b>Простые камни</b>	63 (14.1)*	69.4±9.7 <sup>x,xx</sup>	116.5
2.	<b>Сложные камни</b>	188 (32.3)*	94.4±9.3 <sup>x</sup>	140.1
из них:				
а.	Два и более камней	98 (25.5)**	78.8±6.8 <sup>xx</sup>	87.6
б.	Коралловидные, коралл. в сочетании с одиночными или множественными камнями	90 (45.6)**	104.3±11.1 <sup>xx,xxx</sup>	147.5
<b>Общая группа</b>		251 (24.4)	88.6±9.28 <sup>xx,xxx</sup>	147.0

\* $p < 0,01$  при оценке количества больных с кровопотерей между группами пациентов с простыми и сложными камнями

\*\* $p < 0,01$  при оценке количества больных с кровопотерей в подгруппах больных со сложными камнями

<sup>x</sup> $p < 0,005$  при оценке объема кровопотери между группами пациентов с простыми и сложными камнями

<sup>xx</sup> $p < 0,005$  при оценке объема кровопотери между группами пациентов с простыми и коралловидными камнями

<sup>xxx</sup> $p < 0,005$  при оценке объема кровопотери между подгруппами сложных камней

**Таблица 4. Средний объем интраоперационной кровопотери на пациента в зависимости от сложности камней**

№	Характеристика камней	Объем кровопотери (мл), $M \pm m$	$\pm \sigma$
1.	<b>Простые камни</b>	9.61±2.65 <sup>*,***</sup>	56.0
2.	<b>Сложные камни</b>	30.92±4.0 <sup>*</sup>	96.37
из них:			
а.	Два и более камней	18.16±2.86 <sup>**</sup>	56.13
б.	Коралловидные, коралл. в сочетании с одиночными или множественными камнями	55.78±10.17 <sup>**,***</sup>	142.78
<b>Всего:</b>		21.67±2.56	81.99

\* $p < 0,005$  при оценке объема кровопотери между группами пациентов с простыми и сложными камнями

\*\* $p < 0,005$  при оценке объема кровопотери между подгруппами сложных камней

<sup>\*\*\*</sup> $p < 0,001$  при оценке объема кровопотери между группами с простыми и коралловидными камнями

**Таблица 5. Частота резидуальных камней в зависимости от их количества и сложности**

№	Характеристика камней	Кол-во больных с резид. камнями	Частота резид. камней (%)
1.	<b>Простые камни</b>	26	5,8
2.	<b>Сложные камни</b>	122	20,9
из них:			
а.	Два и более камней	63	16,4
б.	Коралловидные, коралл. в сочетании с одиночными или множественными камнями	59	29,9
<b>Общая группа</b>		148	14,4

$p < 0,01$  между всеми группами

**Таблица 6. Сравнительная оценка результатов лечения пациентов с одиночными камнями**

Показатели	Одиночные камни (аномалия ВМП отсутствует) $M \pm m$	Одиночные камни (при наличии аномалии ВМП) $M \pm m$	P
Исходный размер камня, в мм.	18.08 ± 0.39	20,67± 2.08	>0.05
Продолжительность эндоскопической операции (мин.)	63,36± 1.11	73,0 ± 6.05	>0.05
Объем кровопотери на одного пациента (мл.)	9.69 ± 2.74	7,33± 4.08	>0.05
Количество резидуальных камней, n (%)	26 (6.0)	0	

с простыми подгруппой с множественными камнями ( $p > 0,05$ ) (табл. 3).

Также мы провели сравнительную оценку среднего уровня кровопотери на пациента в группе, включая и тех, у которых кровопотери не наблюдалось (табл. 4). При подобном способе сравнения объема кровопотери между группами пациентов с простыми и сложными камнями, и между подгруппами различия были достоверными. При коралловидных камнях, в тех случаях, когда производится больше перкутаных доступов и длительнее вмешательство, кровопотеря больше чем при удалении одиночных камней ( $p < 0,001$ ).

Одним из важных критериев эффективности эндоскопического метода лечения нефролитиаза является степень полноты удаления камней. Проведенный нами сравнительный анализ частоты резидуальных камней в зависимости от их сложности показал достоверные отличия между всеми группами пациентов (табл. 5).

Таким образом, полученные данные позволяют сделать заключение, что разделение пациентов на группы по категории сложности камней (простые и сложные) представляется целесообразным. Но при этом, встает вопрос. Меняется ли сложность, травматичность и эффективность эндоскопической операции при удалении одиночного камня у пациентов с различными видами аномалий верхних мочевых путей (ВМП)? Если результаты вмешательства у этих пациентов при идентичных размерах камня будут отличаться по сложности, тогда их следует отнести к группе со сложными камнями. Когда этот вопрос касается множественных камней или коралловидного нефролитиаза при различных аномалиях ВМП, он отпадает, т.к. подобные больные, естественно, будут отнесены к группе со сложными камнями.

В связи с этим, мы провели анализ результатов лечения 446 пациентов с одиночными камнями и выявили среди них 15(3,4%) пациентов, у которых камни в мочевых путях сочетались с сопутствующей аномалией ВМП. Из них: у 4-х была обнаружена подковообразная почка, у 4-х – неполное удвоение почки на стороне вмешательства, у 3-х – поликистоз почек, у 2-х – поясничная дистопия почки на стороне вмешательства, у 1-го – уретероцеле на стороне вмешательства, еще у 1-го пациента – стрик-

тура мочеточника также на стороне вмешательства. Всех пациентов с одиночными камнями мы разделили на две группы: в первую вошли пациенты с одиночными камнями и топографо-анатомической нормой ВМП, во вторую – пациенты с одиночными камнями на фоне различных видов аномалии почки и мочевых путей (табл. 6).

Анализ полученных данных позволил нам сделать вывод, что больных с наличием одиночных камней в верхних мочевых путях, даже при наличии сопутствующей аномалии мочевых путей, следует отнести к группе с простыми камнями.

## ОБСУЖДЕНИЕ

Известные по данным литературы обозначения, применяемые в оценке камней – «простые» и «сложные», считаем удачными. Простые камни – это одиночные камни лоханки или чашечки независимо от их размеров [10, 11]. Сложность камня, в свою очередь, определяется несколькими факторами: объемом камня и его расположением, составом, состоянием почечной функции, наличием инфекции ВМП [10]. Согласно определению авторов, большинство сложных камней – это коралловидные камни, но множественные камни над воронкообразным стенозом или камень в чашечном дивертикуле также может быть осложненным. Кроме того, камни в аномальных почках, например в подковообразной или губчатой, часто сложны для удаления [12]. Наконец, ухудшение почечной функции и/или инфекция ВМП всегда являются серьезной проблемой для практикующих урологов [10].

Среди сложных камней, коралловидные камни (КК) выделяются в отдельную группу. Изучению этой формы нефролитиаза, посвящено много исследований, в том числе и их диагностике. КК – это отростчатые камни в почечной коллекторной системе. Относя КК к сложным камням, их, в свою очередь, разделяют на несколько разновидностей. Это было подробно рассмотрено в работе Rocco F. et al. [13], в классификации по Griffith DP. et al. [14]. В современном процессе диагностики и лечения КК, по данным Rassweiler J. et al., большое значение, при определении оптимальной тактики, имеют три фактора: 1) общий размер камня; 2) его локализа-

ция (т.е. какие и сколько чашечек вовлечены в процесс); 3) анатомия ЧЛС системы (т.е. наличие расширения коллекторной системы) [10]. Но, основываясь на данных литературы, ряд авторов предложили использовать сравнительно упрощенное и удобное определение для КК: пограничный КК (заполняющий лоханку и одну любую чашечку), частичный (заполняет лоханку и более 2-х чашечек) и полные КК, заполняющие всю ЧЛС или более 80% ее объема [15, 16].

Следует отметить, что в указанных данных прослеживается общий подход к проблеме лечения мочекаменной болезни различными методами с учетом возможных осложнений. Rassweiler J. et al. определение сложности камней давали, исходя из выводов и заключения о результатах лечения после широкомасштабного внедрения методики экстракорпоральной ударно-волновой литотрипсии (ЭУВЛ) в Германии [10, 15, 17, 18]. Соглашаясь с мнением европейских специалистов, следует принять во внимание специфику азиатского региона. В РСЦУ Министерства здравоохранения Республики Узбекистан, процент удаления камней из мочевых путей эндоскопическим способом осуществляется гораздо чаще, чем процедуры ЭУВЛ. Также нужно учесть отличительные особенности состава больных (КК, множественные камни мочеточника и ЧЛС), которым выполнение ЭУВЛ ограничено. Считаем, что с позиций эндоскопической хирургии для тех пациентов, которым предпринят эндоскопический способ удаления камней, следует упростить подход к разделению камней, не противоречащий вышеуказанным определениям. Считаем необходимым объединить КК всех размеров в одну группу, как было указано выше, а также следует учитывать камни, локализованные в мочеточнике. Например, одиночный (простой) камень ЧЛС или мочеточника в сочетании с инфекцией ВМП, при проведении ЭУВЛ должен рассматриваться как сложный (осложненный) камень [10]. По нашему мнению, с позиций эндоскопического метода лечения – это простой камень. Для развития послеоперационных инфекционно-воспалительных осложнений кроме наличия инфекции ВМП важную роль играет качество выполненной эндоскопической операции, т.е. имеется прямая корреля-

ционная зависимость инфекционных осложнений от частоты интра- и иных послеоперационных осложнений [19]. Для эндоуролога важен размер камня (камней), количество, объем, конфигурация, локализация, наличие трудностей вмешательства, обусловленных возможными аномалиями развития. Страдает ли пациент сахарным диабетом или имеется инфекция ВМП, не является принципиальным, т.к. операция по эндоскопическому удалению камня осуществляется планомерно, после предварительной подготовки. Соответственно, до операции пациент с сахарным диабетом должен быть компенсирован и подготовлен соответствующим специалистом, а инфекция ВМП должна быть ликвидирована или, по крайней мере, быть контролируемой. Разделение камней по категории сложности с позиций эндоскопической хирургии создает удобства для планирования тактики вмешательства, прогноза результатов лечения и профилактики интра- и послеоперационных осложнений. По нашему мнению вопрос размера камня с расчетом и сопоставлением его объема, является важным и перспективным направлением эндоскопического лечения нефролитиаза.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. При эндоскопическом лечении нефролитиаза больных с камнями верхних мочевых путей на дооперационном этапе, следует разделять на две группы: с простыми и сложными камнями.

2. Все одиночные камни верхних мочевых путей независимо от размера, даже при наличии аномалии ВМП, следует отнести к простым камням.

3. Пациентов со сложными камнями необходимо разделять на подгруппы с множественными и коралловидными камнями.

4. Разделение пациентов на группы с простыми и сложными камнями с позиций эндоскопического метода лечения дает возможность рандомизации пациентов, создавая удобства для статистической обработки данных, объективной оценки эффективности и возможности своевременной коррекции лечения, а также, что немаловажно, позволяет создать наглядные, объективные прогнозистические предоперационные протоколы согласия пациента на соответствующее вмешательство. ■

**Резюме:**

**Цель.** Рациональное разделение камней верхних мочевых путей по категории их сложности с позиции эндоскопической хирургии.

**Материал и методы.** Проведен ретроспективный анализ историй болезни 1027 пациентов, с камнями, расположенными в верхних мочевых путях (597 мужчин – 58,1% и 430 женщин – 41,9%), в возрасте от 4 до 84 лет ( $38,9 \pm 15,6$ ). Возраст 46 (4,5%) пациентов – от 4 до 15 лет. Средний размер камня составил  $30,3 \pm 0,6$  (3 – 150) мм. Эндоскопические вмешательства были выполнены тремя опытными хирургами. У всех пациентов, независимо от вида доступа (перкутано, трансуретрально) выполнялась только пневматическая литотрипсия, что дало возможность объективно оценить эффективность лечения в различных группах.

**Результаты.** Пациенты с одиночным камнем, локализованным в чашечке или в лоханке, или в мочеточнике были 446; с множественными камнями, локализованными в чашечке и/или в лоханке и/или в мочеточнике – 384; с коралловидным камнем или сочетанием коралловидного с одиночным или множественными камнями – 197. Сравнительный анализ между группами пациентов, исходя из размера камней, продолжительности эндоскопического операционного времени для их удаления, объему интраоперационной кровопотери и полноте удаления камней за один этап вмешательства, показал достоверное их различия.

**Заключение.** Разделение пациентов на группы с простыми и сложными камнями, с позиций эндоскопического метода лечения дает возможность рандомизации пациентов, удобства для статистической обработки данных, объективной оценки эффективности лечения, а также, позволяет создать наглядные, объективные прогностические предоперационные протоколы согласия пациента на соответствующие вмешательства.

**Ключевые слова:** нефролитиаз, эндоскопическое лечение, простые и сложные камни.

**Key words:** nephrolithiasis, endoscopic treatment, simple and complex stone.

**ЛИТЕРАТУРА**

- Skolarikos A, Alivizatos G, de la Rosette JJ. Percutaneous Nephrolithotomy and its legacy. // Eur Urol. 2005. Vol. 47, N 1. P. 22-28.
- Wickham JE. Treatment of urinary tract stones. //BMG. 1993. Vol. 307, N 6916. P. 1414-1417.
- Geavlete P, Seyed Aghamiri SA, Multescu R. Retrograde flexible ureteroscopic approach for pyelocaliceal calculi. // Urol J. 2006. Vol. 3, N 1. P. 15-19.
- Мартов А.Г., Ергаков Д.В., Москаленко С.А., Лисенок А.А., Степанов В.С., Фатихов Р.Р. Трансуретральная пиелокаликотрипсия и литоэкстракция – новый метод лечения камней почек. // Урология, 2009, N1. С. 26-24
- Bellman GC, Davidoff R, Candela J, Gerspach J, Kurtz S, Stout L. Tubeless percutaneous renal surgery. // J Urol. 1997. Vol. 157, N 5. P. 1578-1582.
- Delnay KM, Wake RW. Safety and efficacy of tubeless percutaneous nephrolithotomy. // World J Urol. 1998. Vol. 16, N 6. P. 375-357.
- Tefekli A, Altunrende F, Tepeler K, Tas A, Aydin S, Muslumanoglu AY. Tubeless percutaneous nephrolithotomy in selected patients: a prospective randomized comparison. // Int Urol Nephrol. 2007. Vol. 39, N 1. P. 57-63.
- Istanbulluoglu MO, Ozturk B, Gonen M, Cicek T, Ozkardes H. Effectiveness of totally tubeless percutaneous nephrolithotomy in selected patients: a prospective randomized study. // Int Urol Nephrol. 2009. Vol. 41, N 3. P. 541-545.
- Gupta V, Sadasukhi TC, Sharma KK, Yadav RG, Mathur R. Tubeless and stentless percutaneous nephrolithotomy. // BJU Int. 2005. Vol. 95, N 6. P. 905-906.
- Rassweiler JJ, Renner C, Eisenberger F. The management of complex renal stones. // BJU Inter. 2000. Vol. 86, N 8. 919-928.
- Tefekli A, Ali Karadag M, Tepeler K, Sari E, Berberoglu Y, Baykal M, Sarilar O, Muslumanoglu AY. Classification of percutaneous nephrolithotomy complications using the modified Clavien grading system: looking for a standard. // Eur Urol. 2008. Vol. 53, N 1. P. 184-190.
- Rassweiler J, Alken P. ESWL 90 – State of the art. Limitations and future trends of shock wave lithotripsy. // Urol Res. 1990. Vol. 18, Suppl 1. P. 13-24.
- Rocco F, Mandressi A, Larcher P. Surgical classification of renal calculi. // Eur Urol. 1984. Vol. 10, N 2. P. 121-123.
- Griffith DP, Valiquette L. PICA/Burden: a staghorn system for upper tract urinary stones. // J Urol. 1987. Vol. 138, N 2. P. 253-257.
- Rassweiler J, Gumpinger R, Muller KN, Holzermann F, Eisenberger F. Multimodal treatment (ESWL and endourology) of complicated renal stone disease. // Eur Urol. 1986. Vol. 12, N 5. P. 294-304.
- Гиясов Ш.И. Сравнительная оценка открытой и чрезкожной хирургии коралловидного нефролитиаза: Дис. ... канд. мед. наук. Ташкент, 1997. 144 с.
- Renner Ch, Rassweiler J. Treatment of renal stones by extracorporeal shock wave lithotripsy. // Nephron. 1999. Vol. 81, Suppl. 1. P. 71-81.
- Rassweiler J, Kohrmann KU, Potempa D, Henkel TO, Junemann KP, Alken P. Extracorporeal shock wave lithotripsy for renal calculi: Current status and future aspects. // Min Invasive Ther. 1992. Vol. 1, N 2. P. 141-158.
- Акилов Ф.А., Мухтаров Ш.Т., Гиясов Ш.И., Насыров Ф.Р., Мирхамидов Д.Х., Муратова Н.Б. Послеоперационные инфекционно-воспалительные осложнения эндоскопических операций по поводу уролитиаза. // Урология. 2013. N 1. С. 89-91.



# Наши проекты



- НИИ урологии для пациентов - [UroSite.ru](http://UroSite.ru)
- Интернет форум урологов
- Белорусское общество урологов - [Urobel.uroweb.ru](http://Urobel.uroweb.ru)
- На острие урологии - [UroLine.com](http://UroLine.com), [UroLine.net](http://UroLine.net), [UroLine.org](http://UroLine.org)
- Український інформаційний портал урологів - [Ukraine.UroWeb.ru](http://Ukraine.UroWeb.ru)
- Урологический консультативный портал - [03.UroWeb.ru](http://03.UroWeb.ru)

## Сайты печатных изданий и дистанционного образования



- Информационные площадки
- Производство контента
- Дистанционное образование в урологии
- Перевод абстрактов, урологических периодических изданий
- Новости урологии
- Урологическое телевидение
- Прямые он-лайн трансляции
- Создание мультимедийных материалов
- Печатная деятельность
- Урологические встречи, конференции, Школы
- Мастер-классы



# Экстракорпоральное непрямое электрохимическое окисление крови в урологии

## Extracorporeal indirect electrochemical blood oxidation in urology

V.V. Ivashenko, V.I. Kirpatovskiy, I.V. Chernishev, S.A. Golovanov, T.S. Perepanova, P.L. Penkov, V.E. Antonova, V.V. Drozhjeva, V.N. Sinukhin, L.A. Kharlamova

This article is devoted to the description of the method of extracorporeal indirect electrochemical blood oxidation (EIEBO) in urological patients with infectious inflammatory complications and grade I endotoxemia. The distinguishing feature of the EIEBO from the adopted intracorporeal method of oxidation is that blood is being processed using 0.06% solution of the sodium hypochlorite (SH) within the venous extracorporeal line, created using special equipment. The dose of the 0.06% SH solution, which is used for one seance of the EIEBO, is 0.75 mg/kg. Two liters of patient's blood are being processed. The catheterization of the central vein is not necessary during EIEBO and the latter could be performed in the ambulatory setting.

The peculiarities of the EIEBO with the 0.06% SH solution in patients with infectious inflammatory diseases of the urogenital tract and grade I endotoxemia are: 1) prominent immunostimulation with regard to the absolute quantity of practically all subpopulations of the lymphocytes; 2) significant increase in the IgG concentration 7-10 days after the application of the method; 3) activation of the oxygen consumption and glycolysis; 4) increase in the hemostatic potential of the coagulation system; 5) safety in terms of the influence on the main homeostasis parameters.

*В.В. Иващенко, В.И. Кирпатовский, И.В. Чернышев, С.А. Голованов, Т.С. Перепанова, П.Л. Пеньков, В.Е. Антонова, В.В. Дрожжева, В.Н. Синюхин, Л.А. Харламова*  
ФГБУ «НИИ урологии» Минздрава России

**М**етод непрямого электрохимического окисления (НЭХО) крови был разработан с целью моделирования и замещения монооксигеназно-детоксикационной функции печени [1]. Сущность метода заключается в том, что гидрофобные вещества, окисляясь активными формами кислорода, эффективно удаляются из организма органами экскреторной системы [2]. Эффективность метода доказана при высоких степенях эндотоксикоза в хирургии и при отравлениях в практике врачей интенсивной терапии [3,4,5]. Основным показанием для назначения НЭХО крови в настоящее время является наличие эндо- или экзотоксикоза 2-3 степени [1], который наблюдается у тяжелых больных с полиорганной недостаточностью и нарушением функции центральной нервной системы [6]. Применение метода НЭХО крови у больных с 1-й степенью эндогенной интоксикации ограничено как концептуально (окислению должен подвергаться некий гидрофобный токсический субстрат или отравляющее вещество в высокой концентрации), так и трудностями в практическом выполнении методики НЭХО крови, которая для эффективного применения требует катетеризации одной из центральных вен. Введение гипохлорита натрия (ГН), переносчика активной формы кислорода в периферические вены, даже в самых низких концентрациях почти всегда сопровождается флебитом, характеризуется низкой эффективностью и является утомительным для пациента ввиду большой продолжительности сеанса (4-6 часов).

Известно выражение: «Легче болезнь предупредить, чем лечить». С точки зрения профилактического предупреждения грозных осложнений в хи-

рургии, урологии, токсикологии моделирование главных детоксицирующих систем организма целесообразно начинать в 1-ю, начальную, стадию эндотоксикоза, что позволяет сохранить системную регуляцию, работу функциональных систем организма по поддержанию гомеостаза.

Для контроля эффективности и выявления особенностей действия экстракорпорального НЭХО крови раствором ГН у больных с инфекционно-воспалительными заболеваниями органов мочевой системы с уровнем эндотоксикоза 1-й степени было проведено клиническое исследование.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Изучали 20 больных с мочекаменной болезнью, доброкачественной гиперплазией предстательной железы, аномалией развития органов мочевой системы, у которых в раннем послеоперационном периоде развился острый пиелонефрит. Больные получали антибактериальную и инфузионную терапию. Уровень эндогенной интоксикации соответствовал 1-й степени.

С целью детоксикации и повышения эффективности лечения острого воспалительного процесса органов мочевой системы в комплекс консервативной терапии всем больным был назначен сеанс НЭХО крови 0,06 % раствором ГН однократно в дозе 0,75 мг/кг, что соответствовало 80-110 мл 0,06 % раствора ГН. В 1-ю группу вошли 10 мужчин в возрасте от 18 до 65 лет. Пациентам этой группы НЭХО крови 0,06 % раствором ГН проводилось экстракорпорально в венозном контуре. 2-ю группу составили 10 больных (9 мужчин и 1 женщина), в возрасте от 21 до 67 лет. В этой группе 0,06 % раствор ГН вводили через катетер в центральной вене.

Таблица 1. Показатели системы гемостаза у больных 1-й группы (M=m±σ)

Показатель	До сеанса НЭХО крови	1 сутки	7-10 сутки
Протромбиновое время, сек.	15,6 ± 1,4	14,1 ± 0,4*	13,2 ± 0,3**,**
МНО, ед.	1,29 ± 0,11	1,17 ± 0,03	1,1 ± 0,02**,**
Протромбиновый индекс, %	60 ± 8	69 ± 3*	78 ± 4**,**
АЧТВ, сек.	89 ± 49	60 ± 43	34 ± 4**,**
Фибриноген, г/л (по Клауссу)	9,6 ± 3,8	7,2 ± 1,8	6,2 ± 2,8
Тромбиновое время, сек.	47 ± 29	31 ± 20	17 ± 1

\* различие достоверно по сравнению с исходными данными (p<0,05);  
\*\* различие достоверно по сравнению с 1 сутками наблюдения (p<0,05).

Таблица 2. Показатели системы гемостаза у больных 2-й группы (M=m±σ)

Показатель	До сеанса НЭХО крови	1 сутки	7-10 сутки
Протромбиновое время, сек.	15,1 ± 3,1	14,3 ± 2,4	14,4 ± 2,3
МНО, ед.	1,3 ± 0,2	1,2 ± 0,2	1,1 ± 1,2
Протромбиновый индекс, %	67 ± 20	72 ± 16	76 ± 15
АЧТВ, сек.	51 ± 16	49 ± 21	44 ± 14
Фибриноген, г/л (по Клауссу)	6,9 ± 3,6	5,9 ± 2,1	6,3 ± 1,9
Тромбиновое время, сек.	26 ± 20	27 ± 14	28 ± 21

\* различие достоверно по сравнению с исходными данными (p<0,05);  
\*\* различие достоверно по сравнению с 1 сутками наблюдения (p<0,05).

Таблица 3. Динамика данных газового состава и лактата крови у больных 1-й группы (M=m±σ)

Показатель	До сеанса НЭХО крови	После сеанса НЭХО крови	1 сутки	3-4 сутки	7-10 сутки
pH	7,38 ± 0,04	7,37 ± 0,02	7,36 ± 0,02	7,30 ± 0,05	7,31 ± 0,06
pCO <sub>2</sub> , мм рт. ст.	47,0 ± 4,7	46,3 ± 6,6	52,0 ± 4,7	56,3 ± 8,3	63,0 ± 3,7*
pO <sub>2</sub> , мм рт. ст.	35,7 ± 1,2	28,7 ± 4,0*	21,7 ± 0,6*	23,3 ± 7,5*	15,7 ± 7,5*
Лактат, ммоль/л	1,2 ± 0,1	1,0 ± 0,2	1,3 ± 0,5	2,1 ± 0,7*	2,0 ± 0,6

\* различия достоверны по сравнению с исходными данными (p<0,05)

Таблица 4. Динамика данных газового состава и лактата крови у больных 2-й группы (M=m±σ)

Показатель	До сеанса НЭХО крови	После сеанса НЭХО крови	1 сутки	3-4 сутки	7-10 сутки
pH	7,39 ± 0,02	7,39 ± 0,02	7,4 ± 0,02	7,38 ± 0,02	7,41 ± 0,02
pCO <sub>2</sub> , мм рт. ст.	41,7 ± 7,4	42,7 ± 5,0	42,0 ± 2,0	44,3 ± 3,2	44,7 ± 6,7
pO <sub>2</sub> , мм рт. ст.	34,7 ± 2,3	35,7 ± 2,5	33,7 ± 3,1	39,7 ± 12,5	30,0 ± 1,7**,**
Лактат, ммоль/л	1,3 ± 0,5	1,1 ± 0,4	1,6 ± 0,7	1,2 ± 0,4	0,9 ± 0,5

\* различия достоверны по сравнению с исходными данными (p<0,05)  
\*\* различия достоверны по сравнению с данными «После сеанса НЭХО крови» (p<0,05);

Всем больным проводили лабораторно-клинические исследования перед сеансом НЭХО крови, после завершения сеанса, через одни сутки, на 3-4-е сутки и на 7-10-е сутки после сеанса НЭХО крови. В 1-й и 2-й группе больных сравнивали результаты биохимических исследований крови и мочи, ферментурии, рассчитывали функциональные показатели почек. Изучали динамику клинического анализа крови, лейкоцитарного индекса интоксикации, газового состава крови и лактата крови, системы гемостаза по данным коагулограмм, иммунного статуса.

Экстракорпоральный контур создавали при помощи аппарата «Гемофеникс» после катетеризации периферической вены. Сеанс экстракорпорального НЭХО крови 0,06 % раствором ГН проводили по одноигольной системе с использованием кровопроводящих магистралей с небольшим объемом заполнения (не более 50 мл крови).

Статистическую обработку данных проводили на персональном компьютере, используя модуль непараметрической статистики по U-критерию Манна – Уитни программы «Статистика 6.0».

## РЕЗУЛЬТАТЫ

Изучение динамики основных биохимических гомеостатических констант организма показало, что экстракорпоральное (группа 1) и интракорпоральное (группа 2) НЭХО крови 0,06 % раствором ГН не оказывают существенного влияния на эти величины в дозе 0,75 мг/кг ГН при однократном воздействии. Достоверных изменений не было обнаружено ни в динамике показателей ферментурии, ни большинства основных функциональных показателей работы почек и клинического анализа крови. Наиболее существенные изменения наблюдались в системе гемостаза, в динамике данных газового состава крови и лактата крови, в величине экскретируемой фракции калия и железа, в динамике показателей иммунного статуса больных.

При изучении показателей системы гемостаза по данным коагулограмм обнаружили усиление гемостатических свойств крови как у больных 1-й группы, так и во 2-ой группе больных. В 1-й группе обнаружили достоверные изменения показателей системы свертывания крови в сторону гиперкоа-

гуляции (табл. 1), во 2-й группе больных усиление коагулирующих свойств крови носило тенденциозный характер и было недостоверным (табл. 2).

Изменения в газовом составе венозной крови в группе 1 свидетельствовали об активизации кислородного дыхания с достоверным снижением уровня pO<sub>2</sub> венозной крови, начиная с окончания сеанса экстракорпорального НЭХО крови и до 7-10-х суток исследования, и достоверным увеличением pCO<sub>2</sub> венозной крови к 7-10-м суткам (табл. 3). Достоверное увеличение уровня лактата на 3-4-е сутки свидетельствовало об активации гликолиза и увеличении его вклада в синтез энергетических субстратов, участвующих в регуляции трансмембранных ионных переносов и стабилизации клеточных мембран [7]. В группе 2 изменения в газовом составе венозной крови практически отсутствовали. Достоверное снижение pO<sub>2</sub> венозной крови обнаружили только на 7-10-е сутки (табл. 4).

В динамике функциональных показателей почек у больных 1-й группы достоверно увеличилась величина экскретируемой фракции калия и достоверно

Таблица 5. Функциональные показатели почек у больных 1-й группы (M±σ)

Показатель	До сеанса НЭХО крови	1 сутки	7-10 сутки
Скорость клубочковой фильтрации, мл/мин (Cockcroft, Gault, 1976)	83 ± 31	84 ± 23	80 ± 22
Экскретируемая фракция натрия, %	0,7 ± 0,4	1,4 ± 1,1	1,7 ± 0,7
Экскретируемая фракция кальция, %	1,7 ± 1,5	2,0 ± 1,0	1,4 ± 0,9
Экскретируемая фракция фосфора, %	14,3 ± 10,3	18,7 ± 11,5	20,9 ± 16,7
Экскретируемая фракция магния, %	6,5 ± 13,8	34,8 ± 38,5	19,4 ± 27,3
Экскретируемая фракция калия, %	10,1 ± 4,3	10,2 ± 3,0	16,6 ± 6,1*
Экскретируемая фракция железа, %	2,2 ± 1,7	1,6 ± 1,0	0,9 ± 0,3*
Экскретируемая фракция мочевой кислоты, %	7,5 ± 5,1	9,4 ± 4,0	8,0 ± 4,7
Белок мочи / креатинин мочи, г/л	2,0 ± 1,4	1,6 ± 1,1	0,9 ± 0,3
Белок мочи / креатинин мочи, мг/ммоль	223 ± 154	182 ± 122	105 ± 75
Микроальбумин мочи / креатинин мочи, мг/ммоль	76 ± 31	70 ± 27	35 ± 27*
Осмолярность крови, мосм/л	295 ± 12	297 ± 10	296 ± 3
Осмолярность мочи, мосм/л	442 ± 200	363 ± 130	416 ± 101
Дефицит воды, л	0,4 ± 1,8	0,8 ± 1,2	0,9 ± 0,5

\* различие достоверно по сравнению с исходными данными (p&lt;0,05)

Таблица 6. Функциональные показатели почек у больных 2-й группы (M±σ)

Показатель	До сеанса НЭХО крови	1 сутки	7-10 сутки
Скорость клубочковой фильтрации, мл/мин (Cockcroft, Gault, 1976)	66 ± 34	72 ± 33	75 ± 30
Экскретируемая фракция натрия, %	1,7 ± 1,2	1,6 ± 0,6	1,6 ± 0,5
Экскретируемая фракция кальция, %	1,6 ± 1,8	2,4 ± 2,1	2,7 ± 1,1
Экскретируемая фракция фосфора, %	22,8 ± 17,5	20,6 ± 15,3	26,4 ± 13,0
Экскретируемая фракция магния, %	11,3 ± 18,0	11,0 ± 14,8	11,6 ± 15,0
Экскретируемая фракция калия, %	13,6 ± 7,2	13,3 ± 1,3	13,1 ± 6,9
Экскретируемая фракция железа, %	2,0 ± 2,2	1,7 ± 0,8	0,8 ± 0,3
Экскретируемая фракция мочевой кислоты, %	26,1 ± 22,5	33,2 ± 26,5	29,8 ± 30,0
Белок мочи / креатинин мочи, г/л	1,8 ± 1,3	1,8 ± 0,8	0,8 ± 0,6
Белок мочи / креатинин мочи, мг/ммоль	208 ± 145	202 ± 85	97 ± 73
Микроальбумин мочи / креатинин мочи, мг/ммоль	53,8 ± 46,1	53,2 ± 39,8	27,8 ± 15,2
Осмолярность крови, мосм/л	306 ± 18	292 ± 12	300 ± 13
Осмолярность мочи, мосм/л	454 ± 193	380 ± 144	404 ± 73
Дефицит воды, л	0,9 ± 2,1	-1,2 ± 2,6	0,3 ± 1,0

\* различие достоверно по сравнению с исходными данными (p&lt;0,05)

уменьшились величины экскретируемой фракции железа и микроальбуминурии (табл. 5). В группе 2 достоверных изменений не произошло, хотя экскретируемая фракция железа на 7-10-е сутки наблюдения уменьшилась на 40 % по сравнению с исходной величиной, а микроальбуминурия уменьшилась в 2 раза (табл. 6).

Показатели иммунного статуса у пациентов 1 и 2 группы на протяжении 10 дней исследования достоверно не изменялись. Однако был выявлен циторедуктивный эффект гипохлорита натрия, направленный на снижение абсолютного количества Т- и В-лимфоцитов. В 1-й группе больных (табл. 7) циторедуктивный эффект проявлялся непосредственно после окончания сеанса экстракорпорального НЭХО крови 0,06% раствором ГН. Но уже к 1-м суткам контроля наблюдали обратную картину, выражающуюся в увеличении абсолютного количества практически всех субпопуляций лимфоцитов, с максимумом на 3-4-е сутки. Во 2-й группе больных циторедуктивный эффект ГН проявлялся сильнее, а восстановление исходного количества

В-лимфоцитов произошло только на 7-10 сутки, абсолютное количество Т-лимфоцитов достигло исходной величины на 3-4-е сутки контроля (табл. 8). Достоверным изменением, которое удалось выявить, было увеличение величины IgG в группе 1 на 7-10-е сутки после экстракорпорального НЭХО крови 0,06 % раствором ГН. В группе 2 величина средней арифметической IgG к 7-10-м суткам увеличилась на 21,5 %, но из-за неоднородности выборки данное увеличение было не достоверным.

В 1-й группе больных обнаружили достоверное снижение абсолютного числа моноцитов крови на 7-10-е сутки. В группе 2 аналогичная тенденция оказалась недостоверной с большим разбросом данных.

## ОБСУЖДЕНИЕ

Проблема повышения эффективности лечения инфекционно-воспалительных осложнений в урологии остается актуальной в связи с быстрым развитием резистентности микрофлоры

к применяемым антибиотикам и низкими темпами разработки новых групп антибактериальных препаратов. По-видимому, особое внимание следует уделять способностям макроорганизма противостоять инфекции, возможно, системам управления реактивностью, системами регуляции постоянства внутренней среды. Речь может идти о моделировании, полном замещении или ослаблении работы основных систем детоксикации: монооксигеназной функции печени, иммунной и экскреторной систем. В этой связи трансфузиология, как «раздел медицины, изучающий возможности управления гомеостазом организма...» [8] и совершенствование методов трансфузиологического пособия, с помощью которых реализуются эти возможности, приобретает все большее значение в современной медицине.

Одним из современных видов трансфузиологического пособия является метод непрямого электрохимического окисления крови раствором гипохлорита натрия [9]. Метод интересен не только как модель детоксифициру-

**Таблица 7. Динамика данных иммунного статуса у больных 1-й группы (M=m±σ)**

Показатель	До сеанса НЭХО крови	После сеанса НЭХО крови	1 сутки	3-4 сутки	7-10 сутки
Лейкоциты, 10 <sup>6</sup> /л	7075 ± 2219	6950 ± 2180	7975 ± 2604	8000 ± 3203	7475 ± 1924
Лимфоциты, x10 <sup>6</sup> /л	1495 ± 647	1503 ± 656	1657 ± 687	1950 ± 693	1831 ± 447
В-лимфоциты, x10 <sup>6</sup> /л	175 ± 122	152 ± 116	180 ± 111	218 ± 148	177 ± 100
Т-лимфоциты, x10 <sup>6</sup> /л	1087 ± 521	1079 ± 544	1250 ± 586	1450 ± 530	1352 ± 335
Т-хелперы, x10 <sup>6</sup> /л	666 ± 357	685 ± 401	801 ± 451	865 ± 322	833 ± 275
Т-цитотоксические клетки, x10 <sup>6</sup> /л	366 ± 221	352 ± 227	414 ± 218	512 ± 315	479 ± 222
Иммунорегуляторный индекс, %	2,1 ± 0,8	2,2 ± 0,9	2,1 ± 0,8	2,1 ± 0,9	1,9 ± 0,8
Естественные киллерные клетки, x10 <sup>6</sup> /л	190 ± 109	174 ± 108	185 ± 110	257 ± 90	262 ± 212
Т-киллеры, %	2,3 ± 1,2	2,0 ± 0,8	2,5 ± 2,0	2,8 ± 1,5	2,5 ± 1,9
Клетки CD3-HLA-DR+, x10 <sup>6</sup> /л	195 ± 136	181 ± 133	200 ± 132	249 ± 135	198 ± 112
Активированные Т-лимфоциты, %	5,1 ± 1,9	5,2 ± 1,7	4,4 ± 1,2	4,7 ± 1,5	4,8 ± 2,0
Рецепторы к ИЛ-2, %	4,1 ± 1,9	3,8 ± 1,9	6,0 ± 2,5	5,0 ± 2,2	5,9 ± 3,3
Моноциты, x10 <sup>6</sup> /л	0,7 ± 0,3	–	0,5 ± 0,1	–	0,4 ± 0,1*
IgG, г/л	9,5 ± 1,5	–	10,9 ± 2,9	–	12,3 ± 2,5*

\* различие достоверно по сравнению с исходными данными (p&lt;0,05)

**Таблица 8. Динамика данных иммунного статуса у больных 2-й группы (M=m±σ)**

Показатель	До сеанса НЭХО крови	После сеанса НЭХО крови	1 сутки	3-4 сутки	7-10 сутки
Лейкоциты, 10 <sup>6</sup> /л	10725 ± 1676	9975 ± 1007	11225 ± 5070	8850 ± 1644	8400 ± 2384
Лимфоциты, x10 <sup>6</sup> /л	2022 ± 1410	1714 ± 1105	1687 ± 962	2050 ± 1258	2378 ± 1112
В-лимфоциты, x10 <sup>6</sup> /л	150 ± 91	127 ± 75	105 ± 52	117 ± 67	157 ± 78
Т-лимфоциты, x10 <sup>6</sup> /л	1568 ± 1096	1897 ± 1818	1293 ± 705	1700 ± 825	1876 ± 838
Т-хелперы, x10 <sup>6</sup> /л	828 ± 628	741 ± 535	621 ± 302	841 ± 486	912 ± 500
Т-цитотоксические клетки, x10 <sup>6</sup> /л	708 ± 458	610 ± 374	660 ± 423	759 ± 447	887 ± 373
Иммунорегуляторный индекс, %	1,2 ± 0,6	1,3 ± 0,6	1,1 ± 0,6	1,2 ± 0,7	1,1 ± 0,7
Естественные киллерные клетки, x10 <sup>6</sup> /л	250 ± 234	174 ± 142	246 ± 252	271 ± 276	317 ± 239
Т-киллеры, %	7,9 ± 4,0	6,7 ± 3,8	8,8 ± 4,4	8,9 ± 4,5	9,2 ± 4,9
Клетки CD3-HLA-DR+, x10 <sup>6</sup> /л	166 ± 94	156 ± 98	134 ± 69	145 ± 89	173 ± 86
Активированные Т-лимфоциты, %	9,94 ± 6,3	10,3 ± 5,0	9,7 ± 5,0	10,6 ± 3,2	12,5 ± 5,5
Рецепторы к ИЛ-2, %	4,6 ± 1,5	4,1 ± 1,0	3,9 ± 1,6	5,0 ± 2,5	5,9 ± 3,3
Моноциты, x10 <sup>6</sup> /л	0,9 ± 0,3	–	0,9 ± 0,5	–	0,7 ± 0,4
IgG, г/л	11,3 ± 4,7	–	10,5 ± 3,8	–	14,4 ± 2,4

\* различие достоверно по сравнению с исходными данными (p&lt;0,05)

щей функции печени, но и как фактор, изменяющий реактивность макроорганизма на уже существующий инфекционный процесс, ослабляющий интенсивность неспецифического иммунитета и стрессорной катаболической реакции, ускоряющий реализацию механизмов приобретенного иммунитета и репаративных способностей [10]. Очевидно, что управление гомеостазом организма более эффективно при появлении первых симптомов заболевания, локальном бактериальном воспалении, начальной фазе проявления синдрома системного воспалительного ответа. Предлагаемый метод НЭХО крови в экстракорпоральном венозном контуре разработан для лечения больных с инфекционно-воспалительными заболеваниями в урологии и 1-й степенью эндотоксикоза.

Клинический пример. Больной И., 18 лет, поступил в ФГБУ «НИИ урологии» Минздрава России 18.10.2007 г. в плановом порядке для оперативного лечения.

Диагноз при поступлении: Аномалия развития почек. Аплазия правой почки. Стриктура интрамурального отдела мочеточника левой почки. Уретерогидронефроз слева. Хронический пиелонефрит.

Данные обследования:

– УЗИ почек 18.10.2007 г.: единственная левая почка, размеры 13,1 x 6,4 см, толщина паренхимы 1,3-2,2 см. ЧЛС расширена: лоханка – до 2,7 см, чашечки – до 1,6 см. Мочеточник в верхней трети расширен до 0,5 см.

– Динамическая нефросцинтиграфия: дефицит очищения единственной левой почки составляет 23 %. Эвакуация РФП значительно замедлена.

– Лабораторные данные. 19.10.2007 г. Анализ крови клинический: гемоглобин – 159,0 г/л, лейкоциты – 6,0x10<sup>9</sup>/л, п/я нейтрофилы – 3 %, с/я нейтрофилы – 51 %, эозинофилы – 3 %, базофилы – 0, лимфоциты – 37 %, моноциты – 6 %, СОЭ – 3 мм/час. ЛИИ < 1 ед. Биохимический анализ крови: мочевина – 4,8 ммоль/л, креатинин – 0,09 ммоль/л, калий – 4,8 ммоль/л, натрий – 141 ммоль/л. Коагулограмма: ПТВ – 12,6 секунд. МНО – 1,05. ПТИ – 85,2 %. АЧТВ – 44,9 секунд. Фибриноген 1,8 г/л. ТВ – 18,9 секунд.

С целью восстановления адекватного пассажа мочи из единственной левой почки 23.10.2007 г. больному выполнена операция: Экстравезикальный уретероцистоанастомоз слева. Резекция

**Таблица 9. Динамика показателей иммунного статуса больного И. после проведения экстракорпорального НЭХО крови 0,06 % раствором ГН**

Показатель	Норма	До сеанса НЭХО крови	Непосредственно после сеанса НЭХО крови	1-е сутки после сеанса НЭХО крови	3-и сутки после сеанса НЭХО крови
Лейкоциты, $10^6$ /л	4000-9000	6 000	6 000	8000	9000
Лимфоциты, $\times 10^6$ /л	1200-3000	943	945	1344	1700
В-лимфоциты, $\times 10^6$ /л (CD19+)	100-500	94	70	102	138
Т-лимфоциты, $\times 10^6$ /л (CD3+)	800-2200	784	739	1178	1358
Т-хелперы, $\times 10^6$ /л (CD3+CD4+)	600-1600	480	471	780	824
Т-цитотоксические клетки, $\times 10^6$ /л (CD3+CD8+)	300-800	230	207	356	436
Иммунорегуляторный индекс, % (CD4+/CD8+)	1,0 – 2,5%	2,2%	2,2%	2,1%	1,9%
Естественные киллерные клетки, $\times 10^6$ /л (CD3-CD16+)	150-600	45	36	30	177
Т-цитотоксические клетки, % (CD3+ CD8+)	1 – 5%	3,8%	3,5%	4,5%	4,8%
Активированные Т-лимфоциты, % (CD3+HLA-DR+)	1 – 5%	6,2%	6,4%	3,9%	4,6%
Рецептор к ИЛ-2, % (CD3+CD25+)	1 – 5%	4,5%	4,1%	7,5%	7,0%

нижней трети левого мочеточника. Цистостомия.

Ранний послеоперационный период осложнился атакой острого пиелонефрита. Пациента беспокоили тянущие боли в области послеоперационной раны, лихорадка до  $38^{\circ}\text{C}$ .

УЗИ левой почки от 27.10.2007 г. Размеры 13,9 x 6,3 см, толщина паренхимы 1,9 см. ЧЛС расширена: лоханка – до 2,5 см, чашечки – до 1,5 см.

Лабораторные данные. 29.10.2007 г. Анализ крови клинический: гемоглобин – 84,0 г/л, лейкоциты –  $7,0 \times 10^9$ /л, п/я нейтрофилы – 1%, с/я нейтрофилы – 78%, эозинофилы – 2%, базофилы – 0, лимфоциты – 11%, моноциты – 8%, СОЭ – 105 мм/час. ЛИИ = 1,4 ед. Биохимический анализ крови: мочевина – 6,1 ммоль/л, креатинин – 0,12 ммоль/л, калий – 4,1 ммоль/л, натрий – 137 ммоль/л.

Проводилась антибактериальная терапия цефексимом.

На 7-е послеоперационные сутки больному с активной фазой хронического пиелонефрита единственной левой почки, степенью эндотоксикоза 1-й степени был назначен сеанс экстракорпорального НЭХО крови 0,06 % раствором

ГН. Вес больного – 78 кг. Объем 0,06 % раствора ГН, необходимый для окисления крови, был рассчитан по формуле:  $V = 1,3 \times 78$  кг, – и составил 101 мл.

30.10.2007 г. больному выполнено экстракорпоральное НЭХО крови 0,06 % раствором ГН на аппарате «Гемофеникс», использована кубитальная вена и одноигольная система для проведения процедуры. Гипохлорит натрия вводили в систему-магистраль до венозной ловушки. Скорость кровотока в экстракорпоральном контуре равнялась 50 мл/мин. В течение 40 минут было обработано около 2 л крови. Артериальное давление было стабильным – 110/80 мм рт. ст. Осложнений не отметили.

У больного контролировали показатели иммунного статуса: абсолютное количество и процентное содержание субпопуляций лейкоцитов непосредственно перед обработкой крови 0,06 % раствором ГН, сразу после сеанса, на 1-е сутки и на 3-и сутки наблюдения (табл. 9).

Исходно, 30.10.2007 г., на фоне лимфопении было обнаружено снижение абсолютного количества всех субпопуляций Т- и В-лимфоцитов, содержание в крови естественных киллерных клеток

составляло 30 % от нормы. Сразу после окончания экстракорпорального НЭХО крови отмечено углубление иммунодефицита. Однако, уже через одни сутки выявлена нормализация количества практически всех исследуемых параметров иммунного статуса, кроме естественных киллерных клеток. На третьи сутки после проведения экстракорпорального НЭХО крови 0,06 % раствором ГН была диагностирована полная нормализация абсолютного количества всех контролируемых субпопуляций Т- и В-лимфоцитов, а пролиферативная активность лимфоцитов превышала нормальные значения на 40 %.

Нормализация температуры тела больного отмечена на 3 сутки после экстракорпорального НЭХО крови 0,06 % раствором ГН, что совпало с максимальными положительными изменениями в иммунном статусе.

09.11.2007 г. в удовлетворительном состоянии больной был выписан из стационара.

Данный клинический пример является свидетельством благоприятного воздействия экстракорпорального НЭХО крови 0,06 % раствором ГН на течение воспалительного процесса в единственной почке при остром пиелонефрите. Противовоспалительный эффект ГН на течение экспериментального цистита, уретерита, пиелонефрита был доказан в 1998 году [11]. Экстракорпоральное НЭХО крови 0,06 % раствором ГН быстро нормализует функцию системы гемостаза, активизирует потребление кислорода и гликолиз, нормализует параметры иммунного статуса.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Экстракорпоральное НЭХО крови 0,06 % раствором ГН у больных с инфекционно-воспалительными заболеваниями органов мочевой системы и уровнем эндотоксикоза 1 степени в дозе 0,75 мг/кг и однократной обработкой 2-х литров крови: 1) не нарушает основных биохимических гомеостатических констант организма; 2) вызывает минимальный иммунодепрессивный эффект, который сопровождается выраженной иммуностимуляцией на 3-4-е сутки, характеризующейся увеличением абсолютного числа Т- и В-лимфоцитов; 3) достоверно повышает концентрацию в крови IgG на 7-10-е сутки после проведения сеанса; 4) активизирует кислородный метаболизм

и гликолиз; 5) повышает гемостатический потенциал свертывающей системы крови.

Вышеуказанный способ экстракорпорального НЭХО крови 0,06% раствором ГН у больных с инфекционно-воспалительными заболеваниями органов мочевой системы и уровнем эндотоксикоза 1 степени имеет преимущества над общепринятой методикой интракорпо-

рального введения 0,06% раствора ГН в центральную вену, т.к.: 1) обладает более выраженным иммуностимулирующим эффектом в отношении абсолютного количества практически всех субпопуляций лимфоцитов; 2) достоверно увеличивает концентрацию IgG крови на 7-10-е сутки после проведения сеанса; 3) сильнее стимулирует потребление кислорода и гликолиз; 4) сильнее повышает

гемостатический потенциал свертывающей системы крови; 5) может выполняться в амбулаторных условиях.

Экстракорпоральное НЭХО крови 0,06% раствором ГН в дозе 0,75 мг/кг и однократной обработкой 2-х литров крови повышает эффективность лечения больных с инфекционно-воспалительными заболеваниями органов мочевой системы и уровнем эндотоксикоза 1 степени. ■

### Резюме:

Статья посвящена описанию методики проведения экстракорпорального непрямого электрохимического окисления (НЭХО) крови у урологических больных с инфекционно-воспалительными осложнениями и 1-й степенью эндотоксикоза.

Отличительной чертой экстракорпорального НЭХО крови от общепринятого метода интракорпорального НЭХО крови является то, что кровь обрабатывается 0,06 % раствором гипохлорита натрия (ГН) в венозном экстракорпоральном контуре, созданном при помощи специальной аппаратуры. Доза 0,06 % раствора ГН, которая используется для проведения одного сеанса экстракорпорального НЭХО крови, составляет 0,75 мг/кг. Обработке подвергается 2 литра крови пациента. При экстракорпоральном НЭХО крови 0,06 % раствором ГН не требуется катетеризации центральной вены и метод может быть выполнен амбулаторно.

Особенностями экстракорпорального НЭХО крови 0,06 % раствором ГН у больных с инфекционно-воспалительными заболеваниями органов мочевой системы и уровнем эндотоксикоза 1 степени являются: 1) выраженный иммуностимулирующий эффект в отношении абсолютного количества практически всех субпопуляций лимфоцитов; 2) достоверное увеличение концентрации IgG крови на 7-10-е сутки после проведения сеанса; 3) активация потребления кислорода и гликолиза; 4) повышение гемостатического потенциала свертывающей системы крови; 5) безопасность в отношении влияния на основные гомеостатические показатели организма.

**Ключевые слова:** гипохлорит натрия, инфекция мочевых путей, детоксикация, не прямое электрохимическое окисление крови, пиелонефрит.

**Key words:** sodium hypochlorite, urinary tract infection, detoxication, indirect electrochemical blood oxidation, pyelonephritis.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Федоровский Н.М. Непрямая внутривенная электрохимическая детоксикация в клинической практике. // В кн. Непрямая электрохимическая детоксикация (окисление крови и плазмы в лечении хирургического эндотоксикоза). Москва, «Медицина». 2004. С. 21-29.
2. Лопаткин Н.А., Лопухин Ю.М. Структурно-функциональная организация защитных и детоксицирующих систем организма и пути их искусственного моделирования. // В кн.: Эфферентные методы в медицине. М. «Медицина». 1989. С. 6-25.
3. Петросян Э.А. Патогенетические принципы и обоснование лечения гнойной хирургической инфекции методом непрямого электрохимического окисления. Дис. ... д-ра мед. наук. Ленинград. 1991.
4. Подготовка и проведение эфферентных методов лечения. Методическое пособие для врачей. // [Под ред. Ю.М. Лопухина]. Эфферентная терапия. 1996. том. 2. № 4. С. 24-32.
5. Гольдфарб Ю.С., Лужников Е.А., Ястребова Е.В., Ельков А.Н., Бадалян А.В., Мелконян Ш.Л. Детоксикационные эффекты физикохимической гемотерапии при острых экзогенных отравлениях. // Анест. и реаниматол. 1998. № 6. С. 7-11.
6. Федоровский Н.М. Некоторые аспекты этиологии, патогенеза, диагностики и лечения эндотоксикоза в хирургической практике. // В кн. Непрямая электрохимическая детоксикация (окисление крови и плазмы в лечении хирургического эндотоксикоза). Москва, «Медицина». 2004. С. 30-59.
7. Меерсон Ф.З. Переход адаптивного эффекта стресса на сердце в повреждающий. // В кн.: Патогенез и предупреждение стрессорных и ишемических повреждений сердца. М. «Медицина». 1984. С. 12-53.
8. Трансфузиологическая гемокоррекция: учебное пособие для врачей [под ред. А.А. Рагимова]. Москва. «Практическая медицина». 2008. С.13-28.
9. Федоровский Н.М. Электрохимическое окисление метаболитов крови. В кн.: Трансфузиологическая гемокоррекция: учебное пособие для врачей [под ред. А.А. Рагимова]. Москва. «Практическая медицина». 2008. С.362-379.
10. Иващенко В.В., Чернышев И.В., Перепанова Т.С., Никонова Л.М., Казаченко А.В. Стресс и синдром системного воспалительного ответа. // Экспериментальная и клиническая урология. 2012. № 4. С. 20-22.
11. Данилков А.П., Иващенко В.В., Кирпатовский В.И., Кудрявцев Ю.В., Лавринова Л.Н. Влияние непрямого электрохимического окисления крови раствором гипохлорита натрия на течение воспалительного процесса в почках и мочевых путях. // Урология и нефрология. 1998. № 3. С. 25-27.

# Применение аналогово-цифровой шкалы для предоперационной оценки состояния полового члена у пациентов с гипоспадией

**Analogue-digital scale application for preoperative assessment of penis state in patients with hypospadias**

*Yu.E. Rudin, D.V. Maruhnenco, T.N. Garmanova*

**Introduction.** Hypospadias is one of the most frequent hereditary diseases, which occurs in 1 child pro 200-300 newborns. In spite of the high rate of the hypospadias in the population, there is no common opinion with regard to the severity estimation of this disease and post-operative evaluation of outcomes. The aim of the study was to develop a quantitative scale for the assessment of initial penis status and to evaluate the correlation between the pre-operative scale-based data and post-operative outcomes.

**Materials and methods.** One hundred and seven patients were included in the study with different forms of hypospadias, which were operated from April 2012 to March 2013. Mean patient age was  $4.3 \pm 2.3$  years (range 10 months – 16 years). Penile status was assessed using aforementioned scale in all patients.

**Results.** Scale application for assessment showed following results: 0-4 points – 10 patients (9.3%), 4-8 points – 48 patients (44.9%), 8-12 points – 35 patients (32.7%) and 12-16 points – 14 patients (13.1%). It was showed, that complications linked to the operation were absent when a scale score was 0-4 points, complication rate was 8.3%, 14.2% and 27.2% in patients with 4-8, 8-12 and 12-16 points, correspondingly.

**Conclusion.** Application of the criteria for assessment using a developed scale made the estimation of the initial penis status more precise in patients with hypospadias and therefore could be used for standardized pre-operative assessment and for outcomes prognosis.

*Ю.Э. Рудин, Д.В. Марухненко, Т.Н. Гарманова*  
ФГБУ «НИИ урологии» Минздрава России

**Г**ипоспадия – одно из наиболее частых врожденных заболеваний, которое встречается у 1 ребенка на 200-300 новорожденных [1, 2]. Развитие гипоспадии связано с нарушением внутриутробного развития уретральной трубки и вентральной части крайней плоти в сочетании с искривлением полового члена кзади [3, 4]. По данным мониторинга врожденных пороков развития, проводимого согласно Европейскому регистру по 19 формам, в Москве в течение последних четырех лет гипоспадия занимает 4 место и составляет 8,86% от общего количества выявленных врожденных пороков развития. По данным международной литературы частота гипоспадии составляет 5,2-8,2 на 1000 новорожденных мальчиков [1].

Несмотря на высокую частоту встречаемости гипоспадии, в настоящее время нет единого мнения в оценке как предоперационной, так и послеоперационной тяжести порока и эффективности лечения [5, 6]. Классификация гипоспадии в основном базируется на анатомическом положении наружного отверстия уретры [7]. Однако для выбора метода лечения важны и такие показатели, как размер полового члена и уретральной площадки, положение наружного отверстия уретры, степень искривления кавернозных тел, признаки дисплазии стенки уретры, размер головки полового члена и глубина ладьевидной ямки, состояние крайней плоти, наличие послеоперационных рубцов и число ранее перенесенных операций. Имеет значение наличие ротации члена и пеноскrotальной транспозиции [8, 9]. Поэтому классификация гипоспадии должна включать в себя не столько анатомические данные,

сколько сведения о «биологическом контексте» гипоспадии. Ряд авторов считают, что основным в классификации гипоспадии является уровень разделения спонгиозного тела [10-12]. Нужно различать гипоспадию с дистальным разделением спонгиозного тела с минимальным искривлением полового члена (или отсутствием искривления) и гипоспадию с проксимальным разделением спонгиозного тела, отличающейся грубой деформацией кавернозных тел ( $30-95^\circ$ ) [13]. Причиной искривления полового члена у больных с проксимальной гипоспадией считают сращения кожи ствола полового члена с белочной оболочкой кавернозных тел, наличие выраженной дисплазии спонгиозного тела уретры (рубцовой хорды) и диспропорцию длины вентральной и дорсальной порции кавернозных тел [13-15].

Послеоперационная оценка результатов операции еще более сложна [5, 7, 16], т.к. косметические, функциональные (качество мочеиспускания) и психологические (качество сексуальной жизни) результаты лечения крайне субъективны и подходы к их оценке отличаются в разных работах [17]. Кроме того, важно учитывать сколько операций и в каком возрасте пришлось перенести пациенту до того момента, как итог лечения стал удовлетворительным [18]. Согласно данным Snodgrass W., который оценивал результаты операции при помощи стандартизированного опросника по шкале Likert, все пациенты оказались удовлетворены исходом операции (средний бал по шкале – 20, IQR – 17-20), при этом мнение хирурга о результате проведенной операции было несколько выше (средний бал по шкале – 20, IQR – 19-20), чем мнение пациента [6]. В более раннем исследовании Ververidis M., направленном на



более объективную оценку итогов лечения гипоспадии, был использован количественный метод оценки оперативного лечения (от 1 до 4) пятью разными хирургами по представленным фотографиям [18].

В большинстве работ проводится сравнение результатов операции (частоты осложнений, функциональных и косметических параметров) в зависимости от исходного типа гипоспадии, определенного на основании расположения наружного отверстия уретры и количества ранее выполненных операций [5, 10].

Нам не удалось найти данных о комплексной оценке исходного состоя-

ния полового члена и ее влиянии на выбор метода оперативного лечения для достижения наилучшего эффекта и итог операции.

Целью работы явилось создание количественной шкалы оценки исходного состояния полового члена и выявление взаимосвязи между данными, полученными при применении этой шкалы, и результатами проведенных операции по коррекции гипоспадии.

### МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ


























В исследование были включены данные 107 пациентов с различными формами гипоспадии, которым за период

с апреля 2012 года по март 2013 года было проведено оперативное лечение. Средний возраст больных составил  $4,3 \pm 2,3$  года и колебался от 10 месяцев до 16 лет.

Для всех детей заполнялась шкала дооперационной оценки состояния полового члена с качественной и количественной оценкой каждого признака.

В качестве критериев предоперационного состояния полового члена учитывались ранее выполненные операции, положение меатуса, наличие и размер крайней плоти, глубина головки, ширина уретральной площадки, наличие ротации полового члена, меатостеноз, деформация полового члена и мошоночной транспозиции полового члена (рис.1).

Рис. 1. Шкала предоперационной оценки состояния полового члена

ФИО: _____		дата рождения: _____				
Дата осмотра: _____		и/б: _____				
Характеристика гипоспадии	0	1	2	3	4	Баллы
Ранее выполненные операции	нет 	да 	наличие осложнений			
Положение меатуса	головчатая 	венечная 	стволовая 	члено-мошоночная 	Мошоночная 	промежностная 
Покрывтие головки крайней плотью	полностью 	частично 	обрезанная 			
Глубина головки	Глубокая 	промежуточная 	плоская 			
Ширина уретральной площадки	$\geq 1$ см 		$< 1$ см 			
Наличие ротации полового члена	нет 	да 	более 90°			
Наличие меатостеноза	нет 	да 				
Наличие деформации полового члена	нет 	30-50° 	> 50° 			
Наличие мошоночной транспозиции полового члена	нет 		да 			
итога						

На основании собственного опыта и данных литературы каждому признаку было присвоено количественное значение в рамках от 0 до 4 баллов. Соответственно минимальный балл по шкале дооперационной оценки состояния полового члена был равен 0, а максимально возможный составил 19 баллов.

Первичных больных среди пациентов было 80 человек (74,7%), повторное оперативное вмешательство было выполнено в 27 случаях (25,2%).

Головчатая форма гипоспадии была отмечена у троих детей (2,8%), венечная форма – у 37 больных (34,5%), стволовая форма – у 56 (52,3%) и проксимальная форма – у 11 пациентов (10,3%).

Состояние крайней плоти у пациентов было обусловлено в основном наличием ранее выполненных операций. Так, у 22 (20,5%) ранее оперированных больных крайняя плоть отсутствовала, у 5 (4,6%) – частично покрывала головку полового члена. Также частичное укрытие головки встречалось у 8,4% ранее не оперированных пациентов, что было обусловлено исходным недоразвитием крайней плоти. У остальных пациентов (66,5%) крайняя плоть полностью покрывала головку полового члена.

Исходное состояние крайней плоти крайне важно для возможности послеоперационного укрытия дефекта кожи полового члена, который возникает после формирования неоуретры. Особенно это актуально при выполнении операции Метью, при которой создается наибольший дефект кожи полового члена. С другой стороны избыток кожи крайней плоти после опера-

ции ухудшает косметический результат операции. Поэтому в ходе исследования оценивался не только размер крайней плоти, но и выраженность мясистой оболочки полового члена. При достаточном запасе мясистой оболочки ее ткань использовалась для дополнительного укрытия линии швов на неоуретре, что позволило снизить частоту возникновения свищей уретры. Так, выраженная мясистая оболочка выявлена у 70 пациентов (65,4%), у остальных 37 (34,6%) – последняя была выражена незначительно. Следует отметить, что послеоперационные свищи уретры чаще встречались у больных с незначительно выраженной мясистой оболочкой.

Также оценивалось состояние головки, уретральной площадки и наружного отверстия уретры. Применялись три градации глубины головки: глубокая, промежуточная и плоская. Плоская головка чаще наблюдалась у пациентов после повторных операций, обычно в сочетании с рубцово-измененной невыраженной уретральной площадкой. Таких пациентов было 17 (15,9%). Тем не менее, в 9 случаях (8,4%) мы встретились с врожденной малой головкой полового члена. Промежуточная форма была отмечена у 18 больных (16,8%), тогда как глубокая головка полового члена выявлена у оставшихся 63 (58,9%).

Наличие ротации полового члена отмечено у 17 пациентов (15,8%), у большей части из них была выявлена проксимальная форма гипоспадии.

Наличие меатостеноза подтверждалось калибровкой наружного отверстия уретры и данными урофлоумет-

рии. Учитывая наличие в исследуемой группе пациентов раннего возраста, урофлоуметрия была выполнена только 74 больным, у остальных меатостеноз подтвержден только с помощью калибровки уретры. Данные урофлоуметрии: среднее значение максимальной скорости мочеиспускания у всех обследованных пациентов составило  $15,9 \pm 5,2$  мл/с, средняя скорость мочеиспускания –  $7,7 \pm 2,5$  мл/с, объем выделенной мочи –  $95 \pm 22,5$  мл. Диагноз меатостеноза основывался на сравнении данных урофлоуметрии и нормативных показателей, предложенных Ахунзяновым А.А. [19].

Также на дооперационном этапе всем пациентам выполнялись: ультразвуковое исследование почек и мочевого пузыря, общепринятые клинико-лабораторные исследования (общий анализ крови, общий анализ мочи, иммуноферментный анализ на ВИЧ, Hbs-ag, гепатит С), по показаниям – рентгенологическое исследование почек и мочевых путей, уретроцистоскопия. Цитогенетическое обследование (определение кариотипа, консультация генетика) проводилось больным при сочетании различных проксимальных форм гипоспадии, с одно- или двухсторонним крипторхизмом.

Градус деформации кавернозных тел определялся транспортиром во время операции при выполнении искусственной эрекции. Было установлено, что у трех больных с головчатой формой гипоспадии, у 24 – с венечной формой и у 25 – со стволовой формой искривления полового члена не было, тогда как у 13 пациентов с венечной и 20 – со стволовой формой выявлено искривление полового члена  $30^\circ$ - $50^\circ$ . У 11 больных со стволовой и 11 – с проксимальной формой гипоспадии отмечено выраженное искривление полового члена (более  $50^\circ$ ).

Мошоночная транспозиция была выявлена у двух (1,8%) больных с проксимальной формой гипоспадии.

Всем пациентам выполнены оперативные вмешательства по коррекции гипоспадии. Выбор вида операции основывался на исходных параметрах со-

**Таблица 1. Распределение пациентов и количество послеоперационных осложнений в зависимости от суммарного балла по оценочной шкале**

Количество баллов по шкале	Количество пациентов		Количество осложнений	
	Абс.	%	Абс.	%
0-4	10	9,3	0	0
4-8	48	44,9	4	8,3
8-12	35	32,7	5	14,2
12-16	14	13,1	3	27,2

стояния полового члена, в основном на типе гипоспадии. Так, пациентам с дистальными формами гипоспадии выполнены: меатоганулопластика (5 случаев – 4,6%), пластика уретры тубуляризованным лоскутом уретральной площадки (операция Снодграсса в модификации клиники: 57 пациентов – 53,2%), операция Метью (16 больных – 15%), пластика уретры тубуляризованной рассеченной уретральной площадкой с имплантацией свободного лоскута крайней плоти (10 больных – 9,3%), пластика уретры тубуляризованным поперечным лоскутом крайней плоти на сосудистой ножке (17 детей – 15,8%) и первый этап операции имплантации свободного лоскута крайней плоти в рассеченную уретральную площадку (2 больных – 1,8%). Всем пациентам, имеющим искривление полового члена, уретропластику дополняли выполнением операции по расправлению кавернозных тел. При необходимости выполняли насечки на белочной оболочке и операцию Несбита в модификации клиники.

Результаты операции в послеоперационном периоде оценивали по количеству осложнений и параметрам уродинамического исследования, выполненного через 1, 3 и 6 месяцев после операции.

## РЕЗУЛЬТАТЫ

Цифровые показатели, полученные при первичной оценке состояния полового члена, были разделены на несколько групп в зависимости от тяжести исходного состояния. При сопоставлении данных шкалы и формы гипоспадии было выявлено, что у пациентов с головчатой формой гипоспадии показатель шкалы варьировал от 0 до 3, с венечной формой – от 2 до 10, со стволовой формой – от 4 до 13, с проксимальной формой гипоспадии от 6 до 16.

В целом, осложнения в послеоперационном периоде возникли у 12 пациентов (11,2%), причем у 10 из 12 пациентов осложнения выявлены в

течение первых 6 месяцев после операции. Осложнения в виде свищей уретры в сочетании со стенозом уретры были отмечены у 5 больных, в основном это были дети со стволовой формой гипоспадии. Стеноз уретронеорутеральной анастомоза был отмечен у двух пациентов с проксимальной формой гипоспадии после операции пластики уретры тубуляризованным поперечным лоскутом крайней плоти. Данное осложнение удалось купировать консервативно путем установки уретрального стента на длительный срок (до 1 месяца). У пациентов с головчатой формой гипоспадии в послеоперационном периоде осложнений выявлено не было. У больных с венечной формой гипоспадии осложнения выявлены в 3 случаях (8,1%), а у детей со стволовой формой – в 6 (10,7%).

При оценке взаимосвязи между частотой осложнений и суммарным баллом по предложенной шкале было установлено, что у пациентов с суммарным баллом 0-4 осложнений в послеоперационном периоде выявлено не было. У пациентов с суммарным баллом от 4 до 8 – частота осложнений составила 8,3% (в 4 из 48 случаев), с суммарным баллом от 8 до 12 – 14,2%. Наибольший процент осложнений 27,2% (у 3 из 14) был выявлен у детей с проксимальной формой гипоспадии и суммарным баллом по шкале от 12 до 16 (табл. 1). Таким образом установлено, что у пациентов с суммарным баллом по шкале до операции менее 4 практически не отмечается осложнений в послеоперационном периоде, в то время, как по мере увеличения баллов по оценочной шкале, увеличивается и частота осложнений.

## ОБСУЖДЕНИЕ

В настоящее время очень большое внимание в детской урологии уделяется стандартизации для возможного объективного сравнения результатов различных исследований. Для оценки результатов оперативного лечения гипоспадии предлагается несколько опросников/схем. К таким схемам оценки результата опе-

рации можно отнести шкалу HOPE (Hypospadias Objective Penile Evaluation), Penile Perception Score [20, 21]. Однако, важно не только унифицированно оценивать результаты операции, но и составлять исходно сопоставимые и сравнимые группы пациентов с гипоспадией для сравнения различных методов лечения. Традиционно пациентов распределяли в группы в соответствии с формой гипоспадии в зависимости от локализации наружного отверстия уретры. Но в последнее время в литературе высказывается все больше мнений о том, что положение меатуса у пациента с гипоспадией недостаточно полно отражает степень изменений уретры и полового члена. На основании этого было предложено несколько модифицировать существующую классификацию гипоспадии не только с учетом расположения наружного отверстия уретры [11, 12]. В своей работе мы предложили использовать шкалу предоперационной оценки тяжести порока с максимальным учетом всех его характеристик, влияющих на исход лечения. В качестве критериев предоперационного состояния полового члена мы учитывали ранее выполненные операции, положение меатуса, наличие и размер крайней плоти, глубину головки, ширину уретральной площадки, наличие ротации полового члена, наличие меатостеноза, наличие деформации полового члена и его мошоночной транспозиции. Мы считаем важным отметить, что во многих случаях пациенты с одной и той же формой гипоспадии по результатам оценки по шкале попадали в разные оценочные категории.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На наш взгляд оценочные категории согласно комплексной шкале оценки состояния полового члена более полно отражают исходное состояние посленного и могут использоваться для унифицированной предоперационной оценки его состояния, а также для прогнозирования результатов операции. ■

**Резюме:**

**Введение.** Гипоспадия – одно из наиболее частых врожденных заболеваний, которое встречается у 1 ребенка на 200-300 новорожденных. Несмотря на высокую частоту встречаемости гипоспадии, в настоящее время нет единого мнения в оценке как тяжести порока, так и послеоперационной эффективности лечения. Поэтому целью нашей работы было создание количественной шкалы оценки исходного состояния полового члена, и оценка взаимосвязи между данными, полученными при применении шкалы, и результатами проведенных операций по коррекции гипоспадии.

**Материалы и методы.** В исследование было включено 107 пациентов с различными формами гипоспадии, которым за период с апреля 2012 года по март 2013 года было проведено оперативное лечение. Средний возраст пациентов составил  $4,3 \pm 2,3$  года (от 10 месяцев до 16 лет). Состояние полового члена у каждого больного оценивали по предложенной шкале.

**Результаты.** Согласно оценке состояния полового члена 0-4 балла был отмечено у 10 пациентов (9,3%), 4-8 баллов – у 48 больных (44,9%), 8-12 баллов – у 35 мальчиков (32,7%) и 12-16 баллов – у 14 пациентов (13,1%). Мы установили, что при суммарном балле по шкале равном 0-4, осложнений оперативного лечения не было ни у одного больного, у пациентов с суммарным баллом от 4 до 8 частота осложнений составила 8,3%, у больных с суммарным баллом от 8 до 12 – 14,2%, и у пациентов с суммарным баллом от 12 до 16 – 27,2%.

**Заключение.** На наш взгляд оценочные категории согласно предложенной комплексной шкале более полно отражают исходное состояние полового члена у пациентов с гипоспадией, могут использоваться для унифицированной предоперационной оценки, а также для прогнозирования результатов операции.

**Ключевые слова:** гипоспадия, предоперационная оценка, тяжесть порока, оперативное лечение.

**Key words:** hypospadias, preoperative evaluation, the severity of defect, surgical treatment.

**ЛИТЕРАТУРА**

1. Baskin LS. Hypospadias: a critical analysis of cosmetic outcomes using photography. // BJU Int. 2001. Vol. 87. P. 534-539.
2. Sweet RA, Schrott HG, Kurland R. Study of the incidence of hypospadias in Rochester, Minnesota, 1940-1970, and a case-control comparison of possible etiologic factors. // Mayo Clin Proc. 1974. Vol. 49, № 1. P. 52-58.
3. Продеус П.П., Староверов О.В.. Гипоспадия. Москва, 2003. С. 77-78.
4. Русаков В.И. Лечение гипоспадии. Монография. Ростов на Дону, 1998. С. 108.
5. Snodgrass W, Macedo A, Hobeke P, Mouriquand PD. Hypospadias dilemmas: a round table. // J Pediatr Urol. 2011. Vol. 7. P. 145-157.
6. Castagnetti M, El-Ghoneimi A. Surgical management of primary severe hypospadias in children: systematic 20-year review. // J Urol. 2010. Vol. 184. P. 1469-1474.
7. Vidal I, Gorduz DB, Haraux E. Surgical options in disorders of sex development (DSD) with ambiguous genitalia. // Best Pract Res Clin Endocrinol Metab. 2010. Vol. 24. P. 311-324.
8. Рудин Ю.Э., Марухненко Д.В., Гарманова Т.Н. Сравнительный анализ трех методик уретропластики у пациентов с дистальной и стволовой формами гипоспадии. // Экспериментальная и клиническая урология. 2012. №2. С. 61-65.
9. Рудин Ю.Э., Марухненко Д.В., Гарманова Т.Н., Сайедов К.М.. Новый метод пластики головки полового члена у пациентов с гипоспадией. // Экспериментальная и клиническая урология. 2013. №1. С. 87-89.
10. Mouriquand P. Etiological aspects of hypospadias. // Dialogues in pediatric urology. 2007. Vol. 28, № 4. P. 1-15.
11. Mouriquand PD, Gorduz DB, Noché ME, Targnion A. Long-term outcome of hypospadias surgery: current dilemmas. // Curr Opin Urol. 2011 Vol. 21. № 6. P. 465-469.
12. Gorduz D, Vidal I, Birraux J. The surgical challenges of disorders of sex development (DSD). // Arch Esp Urol. 2010. Vol. 63. P. 495-504.
13. Рудин Ю. Э. Реконструктивно-пластические операции при лечении гипоспадии в детском возрасте. Дис...д-ра мед. наук. М., 2003. 262 с.
14. Рудин Ю.Э., Алексеев Е.Б. Способ лечения дистальной гипоспадии у детей. // Урология нефрология. 1997. №3. С. 41-43.
15. Рудин Ю.Э. Модификация операции Hodgson III, как вариант одномоментной пластики при лечении проксимальной гипоспадии. // Урология. 2000. № 6. С. 46-48.
16. Aigrain Y, Cheikhelard A, Lottmann H, Lortat-Jacob S. Hypospadias: surgery and complications. // Horm Res Paediatr. 2010. Vol. 74. № 3. P. 218-222.
17. Bubanj TB, Perovic SV, Milicevic RM, Joucic SB, Marjanovic ZO, Djordjevic MM. Sexual behavior and sexual function of adults after hypospadias surgery: a comparative study. // J Urol. 2004. Vol. 171. P. 1876-1879.
18. Ververidis M, Dickson AP, Gough DC. An objective assessment of the results of hypospadias surgery. // BJU Int. 2005. Vol. 96. P. 135-139.
19. Ахунзянов А. А. Общие принципы качественной оценки урофлуограмм у детей. // Казан. мед. журн. 1991. Т. 72. № 4. С. 275-276.
20. van der Toorn F, de Jong TP, de Gier RP, Callewaert PR, van der Horst EH, Steffens MG, Hobeke P, Nijman RJ, Bush NC, Wolffenbuttel KP, van den Heijkant MM, van Capelle JW, Wildhagen M, Timman R, van Busschbach JJ. Introducing the HOPE (Hypospadias Objective Penile Evaluation)-score: A validation study of an objective scoring system for evaluating cosmetic appearance in hypospadias patients. // J Pediatr Urol. 2013. Vol. 11. P. 1477-5131.
21. Weber DM, Landolt MA, Gobet R, Kalisch M, Greeff NK. The Penile Perception Score: an instrument enabling evaluation by surgeons and patient self-assessment after hypospadias repair. // J Urol. 2013. Vol. 189. № 1. P. 189-193.

# Место фосфомицина в медикаментозной терапии заболеваний мочеполовой системы

## The place of the fosfomycin in the medical treatment of urogenital tract diseases

S.K. Yarovoy

Pharmacodynamic and pharmacokinetic properties of the fosfomycin along with the spectrum of its antimicrobial activity are discussed in this article with regard to the available evidence database. Fosfomycin is supplied to the market in 2 forms – oral (fosfomycin trometamol) and parenteral (fosfomycin sodium), which show the substantial differences in pharmacological features and are indicated in different conditions.

Fosfomycin trometamol is used mainly in patients with acute cystitis. Nevertheless many studies and two metaanalysis failed to show its superiority in comparison with cephalosporins, fluoroquinolones and aminoglycosides; the only advantage was a more comfortable form of usage. It was denoted, that fosfomycin therapy was safe during pregnancy and in pediatric patients.

In the conclusion of the article some clinical situation are described in details, from which it becomes clear, when the use of the fosfomycin is expedient, and when not.

С.К. Яровой

ФГБУ «НИИ урологии» Минздрава России

Городская клиническая больница №57 Департамента здравоохранения г. Москвы

**П**ротивомикробная терапия является одной из наиболее динамично развивающихся областей медицины. Сложность этого аспекта заключается в том, что чувствительность микрофлоры к антибактериальным препаратам непрерывно изменяется, и результаты исследований быстро обесцениваются. В настоящее время требуют критического отношения рекомендации даже пяти-семи-летней давности.

К сегодняшнему дню проведена большая работа по изучению эффективности и безопасности антибактериальных средств. Доказательная база отдельных препаратов измеряется сотнями проведенных исследований различного уровня. Опубликованы тысячи справочников и десятки тысяч статей. Однако нерешенных вопросов, касающихся антимикробной терапии, остается достаточно много.

С одной стороны переизбыток информации, причем нередко противоречивой, не помогает, а зачастую затрудняет выбор препарата, внося в ситуацию неуверенность. Эта проблема решается посредством выполнения метаанализов, которые предоставляют максимально достоверную информацию. Но методика метаанализа очень трудоемка, поэтому выполняются они довольно редко и лишь по наиболее принципиальным вопросам.

С другой стороны, недостаточно исследованным и освещенным в литературе, но вместе с тем актуальным, является обоснованный выбор антибактериального препарата в условиях почечной недостаточности, печеночной недостаточности, иммунодефицита и т.д. Не пересчет дозировки, которая на сегодня не является сколько-нибудь серьезной проблемой – достаточно обратиться к справочным таблицам, а именно выбор, причем обоснованный. Несмотря на сравнительно небольшое число тяжелых больных, встречаются они постоянно и во

всех клиниках, причем не зависимо от профиля.

В данной статье мы рассмотрим проблему антибактериальной терапии не по классической схеме «со стороны заболевания», когда обсуждается диагностика и лечение какой-либо нозологии, а «со стороны препарата», как это принято в общей фармакологии. То есть проанализируем фармакологические свойства и доказательную базу конкретного лекарственного средства – антибиотика природного происхождения фосфомицина, и определим у кого, когда и перед чем он должен иметь преимущества. Отсюда автоматически следуют показания к применению. В силу особенностей своей химической структуры этот препарат не входит ни в одну из фармакологических групп и стоит несколько особняком.

## ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА ФОСФОМИЦИНА

Механизм действия фосфомицина бактерицидный. Эффект наступает вследствие нарушения синтеза клеточной стенки бактерий. Фосфомицин активен преимущественно в отношении грамотрицательных возбудителей, в частности *E. coli*, *Proteus spp.*, *Salmonella spp.*, способен подавлять *Staphylococcus spp.* и *Enterococcus spp.* Он не имеет перекрестной резистентности с другими антибактериальными препаратами, поэтому к фосфомицину могут оказаться чувствительными госпитальные полирезистентные штаммы, включая VRE (ванкомицинрезистентный энтерококк).

Несмотря на то, что фосфомицин известен с конца 1960-х годов, приобретенная резистентность к нему грамотрицательных палочек, особенно, *E. coli*, в настоящее время встречается сравнительно редко. По этому параметру фосфомицин примерно соизмерим с цефтазидимом и существенно превосходит неантисинегнозные цефалоспорины

III поколения, ингибиторзащищенные аминопенициллины и фторхинолоны.

Природную устойчивость к изучаемому препарату имеют неферментирующие грамотрицательные палочки, в частности *P. aeruginosa*, внутриклеточные возбудители, а также анаэробы. [1].

Фосфомицин трометамол всасывается из просвета желудочно-кишечного тракта на 60%, не метаболизируется, экскретируется почками в неизменном виде. Период полувыведения фосфомицина составляет 4 часа при пероральном приеме, 1,5-2 часа – при внутривенном введении. Препарат создает терапевтические концентрации в различных органах, в том числе почках, мочевом пузыре, предстательной железе. Терапевтические концентрации фосфомицина в моче могут сохраняться до 72 часов после однократного перорального приема стандартной дозы 3 грамма [1].

Побочные действия при применении фосфомицина развиваются сравнительно редко. Среди нежелательных реакций наиболее значимым является транзиторное повышение активности трансаминаз. Иногда пациенты отмечают диспептические явления, проходящие вскоре после отмены препарата и не требующие специфической терапии. В целом фосфомицин является одним из наиболее безопасных и хорошо переносимых антибактериальных препаратов.

В виду особенностей спектра антибактериальной активности, а также в связи с особенностями фармакокинетики, фосфомицин применяется главным образом в урологии. Использование этого лекарственного средства в других областях медицины носит характер единичных и эпизодических назначений. В настоящее время фосфомицин поставляется на рынок в пероральной (фосфомицин-трометамол) и парентеральной (фосфомицин-натрий) формах, применение которых имеет принципиальные различия.

## ДОКАЗАТЕЛЬНАЯ БАЗА ЭФФЕКТИВНОСТИ ФОСФОМИЦИНА

Фосфомицин обладает достаточно обширной доказательной базой, включающей 71 клиническое исследование с 1977 г.

Фосфомицин применяется в основном для лечения острого цистита, поэтому большая часть исследований посвящена именно этому аспекту.

Проведено 27 рандомизированных исследований эффективности фосфомицина для терапии острого цистита. Шестна-

дцать работ включали только небеременных женщин [2-17]. Отдельные исследования, наряду с взрослыми женщинами, включали группу девочек-подростков [4, 7, 9-11, 16, 17]. В трех исследованиях присутствовали группы мужчин с инфекциями мочевых путей [18-20]. В пяти работах определялась эффективность и безопасность терапии острого цистита у беременных [21-25].

Во всех этих исследованиях фосфомицин назначался однократно в дозе 3 грамма. Препараты сравнения отличаются крайним разнообразием. Наиболее часто в этой роли выступали различные фторхинолоны, в частности норфлоксацин [10, 11, 16, 17]. Это самый обоснованный выбор, так как в виду особенностей фармакокинетики норфлоксацин в современной урологической практике применяется главным образом для лечения первичного цистита у женщин. Кроме того, в качестве препаратов сравнения были другие фторхинолоны: ципрофлоксацин [2, 3], офлоксацин [14], пефлоксацин [6]. Встречаются и экзотические с точки зрения фармакологии варианты препаратов сравнения. Например, нефторированный хинолон – пипемидовая кислота [9], аминопенициллин – амоксициллин [15], сульфаниламид – сульфаметоксазол/триметоприм [12] и даже монотерапия аминогликозидами – амикацином [18] и нетилимицином, причем последний назначали детям [26, 27]. В 5 из 27 исследований однократное применение фосфомицина сравнивали с однократным приемом пефлоксацина [6], офлоксацина [14], норфлоксацина [17], триметоприма [13] и амикацина [18]. В остальных исследованиях терапия препаратом сравнения продолжалась от трех до семи суток.

В исследованиях, включающих небеременных женщин, страдающих острым циститом, эффективность терапии фосфомицином оказалась высокой (до 95%), но без статистически значимых различий по сравнению с вышеупомянутыми антибактериальными средствами, за исключением триметоприма [13]. Отсутствовали различия между фосфомицином и другими антибактериальными препаратами в эффективности эрадикации возбудителя как при сравнении с каждым из антибиотиков, так и при проведении совокупного анализа [2, 4-7, 9-14, 16]. Аналогичная картина наблюдается и в группах мужчин, страдавших инфекциями мочевых путей, а также девочек-подростков.

Не было отмечено достоверных различий в частоте встречаемости побочных эффектов в группах пациентов, получав-

ших фосфомицин, и пациентов, принимавших препараты сравнения.

Более исчерпывающую и всестороннюю информацию по антибактериальной терапии острого цистита читатель может получить в недавно опубликованном метаанализе (2013), посвященном сравнительному анализу эффективности и безопасности различных методик медикаментозного лечения этого заболевания. Основным выводом авторов этой работы состоит в том, что при лечении острого цистита пероральная форма фосфомицина обладает соизмеримой эффективностью и более высокой безопасностью по сравнению с фторхинолонами, цефалоспоридами и аминогликозидами [28].

Метаанализ, проведенный Falagas ME. et al. включающий 27 контролируемых рандомизированных исследований, также был посвящен изучению эффективности фосфомицина для лечения цистита при различных клинических ситуациях. Отмечена высокая как клиническая, так и микробиологическая эффективность этого антибактериального средства. Авторы сделали вывод о целесообразности применения фосфомицина в качестве препарата первого ряда при лечении острого цистита, в том числе у беременных женщин, а также у детей [29].

Наряду с оригинальными работами, фосфомицин фигурирует в ряде авторитетных рекомендаций, как отечественных, так и зарубежных. Приведем некоторые из них.

Т.С. Перепанова и П.Л. Хазан (НИИ урологии) для терапии неосложненной инфекции нижних мочевых путей (то есть цистита у молодых женщин без сопутствующих заболеваний) рекомендуют в качестве базовых препаратов фосфомицин и фуразидин [31].

Американская ассоциация акушеров и гинекологов (2008) для лечения неосложненных инфекций мочевых путей у небеременных женщин считает целесообразным применять фосфомицин, сульфаметоксазол/триметоприм, триметоприм в режиме монотерапии, ципрофлоксацин, левофлоксацин, норфлоксацин, гатифлоксацин, нитрофурантоин. Длительность терапии нитрофурантоином 7 суток, фосфомицином – однократно, остальными препаратами – 3 суток. К сожалению, критерии выбора конкретного препарата не указаны [32].

Американская ассоциация по антимикробной терапии для лечения острого цистита рекомендует фосфомицин, сульфаметоксазол/триметоприм, нитрофурантоин. Фторхинолоны отмечены только в

# МОНУРАЛ®

ФОСФОМИЦИНА ТРОМЕТАМОЛ

Рекомендован как препарат первой линии для лечения цистита Российскими национальными рекомендациями, GL EAU, GL IDSA (США)



- Пиковая концентрация Монурала в моче в 440 раз выше уровня МПК для *E. Coli*
- Самая высокая чувствительность к *E. Coli* в России, США и странах ЕС (ARESC, ДАРМИС)
- Высокая клиническая эффективность благодаря 100% комплаенсу
- Одобрен FDA для применения у детей и беременных
- 1 доза 3 г на курс лечения при терапии острого цистита
- 1 доза 3 г каждые 10 дней, курс 3 месяца – при терапии рецидивирующего цистита



**Zambon**  
1900

**000 «Замбон Фарма»**

119002, Москва, Глазовский пер., д. 7, офис 17  
Тел. (495) 933-38-30 (32), факс 933-38-31

качестве препаратов резерва [33]. В американских рекомендациях 2013 года прослеживаются аналогичные препараты выбора для лечения острого цистита [34].

В рекомендациях Европейской урологической ассоциации 2010 года, в отличие от более ранних выпусков, появилась тенденция к ограничению применения фторхинолонов. Препаратами выбора для стартовой эмпирической терапии неосложненной инфекции нижних мочевых путей названы фосфомицин, нитрофураны и пивмециллины (последний не зарегистрирован в России). Фторхинолоны рассматриваются лишь в качестве резерва [35].

Можно отметить, что в отношении фармакотерапии различных форм цистита ясности больше, чем в отношении других заболеваний органов мочеполовой системы, например, пиелонефрита. Подавляющее большинство исследователей в качестве базовых препаратов рекомендуют фосфомицин и фторхинолоны. Однако ряд авторитетных источников, в том числе и Европейская урологическая ассоциация, Американская ассоциация по антимикробной терапии выступают против широкого применения фторхинолонов, объясняя это прогрессирующим ростом числа резистентных штаммов *E. coli*.

Другой общепризнанной, хотя и второстепенной, нишей фосфомицина в урологической практике является антибактериальная профилактика. Вопросы профилактического применения фосфомицина при оперативных вмешательствах на органах мочеполовой системы проработаны существенно слабее по сравнению с применением этого препарата при остром цистите.

Согласно данным Ю.Л. Аляева и А.З. Винарова при проведении эндоскопических оперативных вмешательств на нижних мочевых путях высокоэффективна антибактериальная профилактика фосфомицином/трометамолом. Препарат назначался всего двукратно – до операции и на следующий день после вмешательства. Без инфекционно-воспалительных осложнений прошли 92,3% больных [36].

Результаты исследований З.К. Гаджиевой свидетельствуют, что при проведении комплексного уродинамического исследования целесообразно однократное профилактическое назначение пероральной формы фосфомицина. Эффективность превышает 85% [37].

Клиника урологии Токийского университета и медицинский колледж Киото рекомендуют проводить профилактику одной дозой антибактериального препарата,

в частности фосфомицина или цефотиама (в России не зарегистрирован), особенно при «чистых» урологических вмешательствах и инвазивных методах исследования [38, 39, 40].

Систематический обзор, проведенный Falagas ME. et al., посвящен оценке данных об использовании фосфомицина в качестве препарата выбора при лечении инфекционных заболеваний, вызванных представителями семейства Enterobacteriaceae с повышенной резистентностью к антимикробным агентам, включая производящих  $\beta$ -лактамазы расширенного спектра (БРЛС) [41]. Были найдены и включены в обзор 17 исследований антибактериальной восприимчивости, включавшие в себя в общей сложности 5057 клинических изолятов энтеробактерий с повышенной резистентностью к антибактериальным препаратам (4448 БРЛС-продуцирующие); в 11 из 17 исследований докладывалось, что 90% изолятов чувствительны к фосфомицину. При использовании в качестве предварительной минимальной ингибирующей концентрации показатель 64 мг/л в 96,8% случаях из 1657 БРЛС-продуцирующие изоляты *Escherichia coli* были чувствительны к фосфомицину. Аналогично 608 (81,3%) из 748 БРЛС-продуцирующих изолятов *Klebsiella pneumoniae* были чувствительны к фосфомицину. В двух клинических исследованиях пероральное применение фосфомицина трометамолом было эффективным в лечении осложненных или неосложненных инфекций нижних мочевых путей, вызванных БРЛС-продуцирующими *E. coli*, в общей сложности у 75 (93,8%) из 80 наблюдаемых пациентов. Предварительные клинические данные свидетельствуют в пользу использования фосфомицина в лечении инфекций мочевых путей, вызванных подобными патогенами, хотя необходимы дальнейшие исследования [41].

#### **ФАРМАКОЛОГИЯ. ОБОСНОВАНИЕ ПРИМЕНЕНИЯ ФОСФОМИЦИНА**

Рассмотрев фармакологические свойства фосфомицина и результаты проведенных исследований, определим возможные показания для назначения этого антибактериального препарата при лечении пациентов урологического профиля.

В связи со сравнительно низким уровнем приобретенной резистентности в популяции *E. coli*, фосфомицин трометамол является препаратом выбора для лечения острого цистита. Достаточно однократного или двукратного приема. Также

этот препарат в таком же режиме дозирования может применяться в качестве антибактериальной профилактики при непродолжительных вмешательствах на мочевых путях и инвазивных методах исследования.

Применять пероральную форму для лечения пиелонефрита или простатита нецелесообразно, так как не достигаются терапевтические концентрации в тканях этих органов.

Парентеральная форма фосфомицина (фосфомицин-натрий) является полноценной альтернативой неантисингнойным цефалоспорином III поколения, а в ряде случаев – фторхинолонам и аминогликозидам, при невозможности назначения этих препаратов, например, по причине аллергии. Фосфомицин натрия демонстрирует приемлемые результаты как при лечении пиелонефрита, так и в режиме антибактериальной профилактики при выполнении оперативных вмешательств на органах мочеполовой системы.

Существенных ограничений у парентеральной формы фосфомицина два. Во-первых, препарат вводить нужно внутривенно 3 раза в сутки, что создает определенные неудобства как персоналу, так и пациенту. Во-вторых, несмотря на чувствительность многих полирезистентных штаммов грамотрицательных возбудителей, отсутствие активности в отношении *P. aeruginosa* практически исключает использование фосфомицина в качестве препарата резерва в режиме эмпирической терапии.

Отсутствие активности в отношении внутриклеточных возбудителей существенного значения не имеет, так как препарат применяется в стационаре, а послеоперационные простатиты и эпидидиморхиты обусловлены, как правило, грамотрицательными палочками с умеренным или высоким уровнем приобретенной резистентности.

Особого обсуждения требует вопрос применения фосфомицина в условиях почечной недостаточности. Фосфомицин является препаратом выбора для лечения цистита, поэтому вышеупомянутый вопрос обычно обусловлен сложностями при выборе антибактериального средства для лечения цистита на фоне почечной недостаточности. Здесь имеются два принципиальных варианта. Обострение хронического цистита у больного с аномалией нижних мочевых путей или с нейрогенной дисфункцией мочевого пузыря. При этом причиной хронической почечной недостаточности является хронический пиелонефрит, часто в сочетании с пузырно-моче-



точниковым рефлюксом. Существенно реже приходится встречаться с ситуацией, когда хроническая почечная недостаточность и цистит внешне друг с другом не связаны.

Первый вариант предполагает длительный анамнез, тяжелое рецидивирующее течение заболевания и недостаточную эффективность проводимого лечения, иначе хроническая почечная недостаточность не развилась бы. Значительная доля таких пациентов имеет длительно стоящие дренажи. В роли возбудителей обострения хронического цистита и пиелонефрита обычно здесь выступают полирезистентные грамотрицательные палочки, в том числе микроорганизмы рода *Pseudomonas*, что делает назначение фосфомицина в эмпирическом режиме бессмысленным, так как у этого препарата отсутствует антисинегнойная активность.

В ситуации, когда имеющая место нефропатия, осложненная хронической почечной недостаточностью, и цистит внешне никак не связаны, и больные не получали массивную антибактериальную терапию, фосфомицин с микробиологических позиций вполне оправдан. Основным лимитирующим фактором является не возможные токсические реакции, а предполагаемое отсутствие эффекта от недостаточной концентрации препарата в моче, которая в свою очередь связана с низкой клубочковой фильтрацией и характерным для поздних стадий хронической почечной недостаточности снижением концентрационной способности канальцев. Отсюда вывод: если хроническая почечная недостаточность не терминальная, фосфомицин применять можно. При тяжелом поражении почек (скорость клубочковой фильтрации ниже 30-35 мл/мин) из соображений безопасности целесообразно препарат назначать не по 3 грамма, а по 1,5 грамма перорально.

По такому же принципу можно использовать и парентеральную форму фосфомицина для лечения пиелонефрита, что бывает оправданным при аллергии на бета-лактамы.

## РЕЗЮМЕ

При решении вопроса о медикаментозной терапии наибольшие затруднения в большинстве случаев вызывает обоснованный внутригрупповой выбор лекарственного средства. В современной клинической фармакологии крайне редко приходится делать выбор между «хорошим» и «плохим» препаратом. Как правило, выбор осуществляется между «хорошим» и «очень хорошим» лекарственным средством. Грань эта нередко выражена довольно слабо, кроме того, она сильно варьирует от клинической ситуации. Цефотаксим или цефтриаксон, цiproфлоксацин или офлоксацин – чем принципиально они различаются, когда и кому отдать предпочтение? А главное, на каком основании? А может быть, в данной конкретной ситуации они вовсе не различаются? Тогда вступает в силу экономический компонент – предпочтения отдаются финансово более доступному препарату. Кстати исследований по сравнению эффективности препаратов внутри одной фармакологической группы очень мало, хотя, на наш взгляд, это очень актуально.

Формулировка «внутригрупповой выбор» для фосфомицина лишена смысла из-за отсутствия близких по химическим и фармакологическим свойствам препаратов, однако проблема выбора все же актуальна. Попытаемся кратко, конспективно изложить, когда и кому с точки зрения фармакологии целесообразно назначать препараты фосфомицина.

Фосфомицин/трометамол является средством выбора для эмпирической терапии острого цистита у женщин молодого и среднего возраста, превосходя по удобству применения фторхинолоны, нитрофураны, ингибиторзащищенные аминопенициллины.

Фосфомицин/трометамол может применяться для антибактериальной профилактики при небольших по объему и продолжительности вмешательствах на нижних мочевых путях и инвазивных методах исследования органов мочеполовой системы.

Фосфомицин/трометамол нецелесообразно назначать при наличии у пациента пиелонефрита, простатита, эпидидимита и эпидидимоорхита.

Фосфомицин/трометамол нецелесообразно назначать при подозрении на инфекцию передаваемую половым путем, а также в эмпирическом режиме при вторичных циститах, связанных с повторными оперативными вмешательствами, нейрогенной дисфункцией тазовых органов, аномалиями развития нижних мочевых путей и наружных половых органов в виду высокой вероятности наличия *P. aeruginosa*; согласно антибиотикограмме такое применение фосфомицина вполне допустимо.

Фосфомицин-натрий может выступать в качестве полноценной альтернативы неантисинегнойным цефалоспорином, фторхинолонам, аминогликозидам II поколения при лечении пиелонефрита, например, в случае поливалентной аллергии.

Фосфомицин-натрий нецелесообразно назначать в эмпирическом режиме при отсутствии эффекта от неантисинегнойных цефалоспоринов и фторхинолонов вследствие отсутствия у фосфомицина активности в отношении *P. aeruginosa*. При выявлении другого возбудителя согласно антибиотикограмме такое назначение возможно.

Фосфомицин обладает клинически значимой активностью в отношении *Enterococcus spp.*, что актуально при аллергии на аминопенициллины. Применение фосфомицина при выявлении штаммов *Enterococcus spp.*, резистентных к аминопеницилинам и даже к ванкомицину возможно, но только согласно антибиотикограмме.

Фосфомицин не имеет собственной нефротоксичности. При назначении фосфомицина в условиях почечной недостаточности необходим пересчет дозировки согласно скорости клубочковой фильтрации.

Фосфомицин имеет гепатотоксичность, хотя и слабо выраженную, поэтому при печеночной недостаточности применение этого препарата должно быть очень взвешенным. ■

## Резюме:

В статье подробно рассмотрены особенности фармакодинамики и фармакокинетики, а также особенности спектра антимикробной активности антибактериального препарата фосфомицина, проанализирована его доказательная база. Фосфомицин поставляется на рынок в двух лекарственных формах – пероральной (фосфомицин-трометамол) и парентеральной (фосфомицин-натрий), имеющих существенные различия в фармакологических свойствах и применяющихся по разным показаниям.

Фосфомицин-трометамол используется главным образом для лечения острого цистита. Однако по результатам многочисленных исследований и двух метаанализов он не продемонстрировал более высокую клиническую эффективность по сравнению с цефалоспорином, фторхинолоном, аминогликозидами, превосходя эти препараты лишь по удобству применения. Отмечена безопасность терапии фосфомицином, позволяющая использовать этот препарат для оказания помощи беременным пациенткам, а также в детской урологической практике.

В заключение подробно расписаны клинические ситуации, в которых целесообразно и, наоборот, нецелесообразно применение препаратов фосфомицина.

**Ключевые слова:** *фосфомицин-тротетамол, фосфомицин-натрий, острый цистит, пиелонефрит.*

**Key words:** *fosfomycin trometamol, fosfomycin sodium, acute cystitis, pyelonephritis.*

## ЛИТЕРАТУРА

1. Практическое руководство по антиинфекционной химиотерапии. [Под редакцией Л.С. Стречунского, Ю.Б. Белоусова, С.Н. Козлова]. Смоленск. МАКМАХ. 2007. 464 с.
2. Bozkurt O, Kara C, Akarsu S. Comparison efficacy of single dose fosfomycin with ciprofloxacin in the treatment of urinary tract infection in symptomatic women. // Turk Uroloji Dergisi. 2008. Vol. 34. P. 360-362.
3. Gupta K, Hooton TM, Stamm WE. Isolation of fluoroquinolone-resistant rectal *Escherichia coli* after treatment of acute uncomplicated cystitis. // J Antimicrob Chemother. 2005. Vol. 56. P. 243-246.
4. Stein GE. Comparison of single-dose fosfomycin and a 7-day course of nitrofurantoin in female patients with uncomplicated urinary tract infection. // Clin Ther. 1999. Vol. 21. P. 1864-1872.
5. Minassian MA, Lewis DA, Chattopadhyay D, Bovill B, Duckworth GJ, Williams JD. A comparison between single-dose fosfomycin trometamol (Monuril) and a 5-day course of trimethoprim in the treatment of uncomplicated lower urinary tract infection in women. // Int J Antimicrob Agents. 1998. Vol. 10. P. 39-47.
6. Richaud C. Le traitement monodose de la cystite non compliquée chez la femme proposé d'un essai fosfomycin trometamol (Monuril w) versus pefloxacin. // Med Mal Infect. 1995. Vol. 25. P. 154-159.
7. Elhanan G, Tabenkin H, Yahalom R, Raz R. Single-dose fosfomycin trometamol versus 5-day cephalixin regimen for treatment of uncomplicated lower urinary tract infections in women. // Antimicrob Agents Chemother. 1994. Vol. 38. P. 2612-2642.
8. Van Pienbroek E, Hermans J, Kaptein AA, Mulder JD. Fosfomycin trometamol in a single dose versus seven days nitrofurantoin in the treatment of acute uncomplicated urinary tract infections in women. // Pharm World Sci. 1993. Vol. 15. P. 257-262.
9. Cortes R, Pascual T, Lou Arnal S, Orozco F, Sunyer L. Single oral dose of fosfomycin trometamol versus piperidic acid and norfloxacin in treating uncomplicated low-level urinary tract infections. // Aten Primaria. 1992. Vol. 10. P. 1007-1112.
10. de Jong Z, Pontonnier F, Plante P. Single-dose fosfomycin trometamol (Monuril) versus multiple-dose norfloxacin: results of a multicenter study in females with uncomplicated lower urinary tract infections. // Urol Int. 1991. Vol. 46. P. 344-348.
11. Boerema JB, Willems FT. Fosfomycin trometamol in a single dose versus norfloxacin for seven days in the treatment of uncomplicated urinary infections in general practice. // Infection. 1990. Vol. 18. Suppl 2. P. 80-88.
12. Crocchiolo P. Single-dose fosfomycin trometamol versus multiple-dose cotrimoxazole in the treatment of lower urinary tract infections in general practice. Multicenter Group of General Practitioners. // Chemotherapy. 1990. Vol. 36. Suppl 1. P. 37-40.
13. Harvard DR, O'Dowd TC, Holmes W. A comparative double-blind randomized study of single dose fosfomycin trometamol with trimethoprim in the treatment of urinary tract infections in general practice. // Chemotherapy. 1990. Vol. 36. Suppl 1. P. 34-36.
14. Naber KG, Thyroff-Friesinger U. Fosfomycin trometamol versus ofloxacin/cotrimoxazole as single dose therapy of acute uncomplicated urinary tract infection in females: a multicenter study. // Infection. 1990. Vol. 18. Suppl 2. P. 70-76.
15. Neu HC. Fosfomycin trometamol versus amoxicillin - single-dose multicenter study of urinary tract infections. // Chemotherapy. 1990. Vol. 36. Suppl 1. P. 19-23.
16. Reynaert J, Van Eyck D, Vandepitte J. Single dose fosfomycin trometamol versus multiple dose norfloxacin over three days for uncomplicated UTI in general practice. // Infection. 1990. Vol. 18. Suppl 2. P. 77-79.
17. Selvaggi FP, Dittono P, Traficante A, Battaglia M, Di Lorenzo V. Fosfomycin trometamol (Monuril) versus norfloxacin in single dose for adult female uncomplicated UTIs: multicenter randomized, double-blind study. // Chemotherapy. 1990. Vol. 36. Suppl 1. P. 31-33.
18. Caramalli S, Amprimo MC, Cavalli G. Effect and pharmacokinetics of netilmicin given as bolus intramuscular administration: an open comparative trial versus amikacin and fosfomycin in elderly patients affected by urinary tract infections. // Int J Clin Pharmacol Res. 1991. Vol. 11. P. 55-65.
19. Cooper J, Raeburn A, Brumfitt W. Single dose and conventional treatment for acute bacterial and non-bacterial dysuria and frequency in general practice. // Infection. 1990. Vol. 18. P. 65-69.
20. Ferraro G, Ambrosi G, Bucci L. Fosfomycin trometamol versus norfloxacin in the treatment of uncomplicated lower urinary tract infections of the elderly. // Chemotherapy. 1990. Vol. 36. Suppl 1. P. 46-49.
21. Estebanez A, Pascual R, Gil V. Fosfomycin in a single dose versus a 7-day course of amoxicillin-clavulanate for the treatment of asymptomatic bacteriuria during pregnancy. // Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 2009. Vol. 28. P. 1457-1464.
22. Bayrak O, Cimentepe E, Inegöl I, Atmaca AF, Duvar CI, Koç A, Turhan NO. Is single-dose fosfomycin trometamol a good alternative for asymptomatic bacteriuria in the second trimester of pregnancy? // Int Urogynecol J. 2007. Vol. 18. P. 525-529.
23. Krcmery S, Hromec J, Demesova D. Treatment of lower urinary tract infection in pregnancy. // Int J Antimicrob Agents. 2001. Vol. 17. P. 279-282.
24. Zinner S. Fosfomycin trometamol versus piperidic acid in the treatment of bacteriuria in pregnancy. // Chemotherapy. 1990. Vol. 36. Suppl 1. P. 50-52.
25. Thomsin H, Aghayan M, Lambotte R. Single dose fosfomycin trometamol versus multiple dose nitrofurantoin in pregnant women with bacteriuria: preliminary results. // Infection. 1990. Vol. 18. Suppl 2. P. 94-97.
26. Principi N, Corda R, Bassetti D. Fosfomycin trometamol versus netilmicin in children's lower urinary tract infections. // Chemotherapy. 1990. Vol. 36. Suppl 1. P. 41-45.
27. Varese LA. Trometamol salt of fosfomycin versus netilmicin: randomized multicenter study in children's lower urinary tract infections. // Eur Urol. 1987. Vol. 13. Suppl 1. P. 119-121.
28. Колонтарев К.Б., Зайцев А.В., Пушкарь Д.Ю. Сравнительный анализ антибактериальной терапии острого цистита. // Урология. 2013. №3. С. 112-122.
29. Falagas ME, Vouloumanou EK, Trogias AG, Karadima M, Kapaskelis AM, Rafailidis PI, Athanasiou S. Fosfomycin versus other antibiotics for the treatment of cystitis: a meta-analysis of randomized controlled trials. // J Antimicrob Chemother. 2010. Vol. 65, N 9. P. 1862-1877.
30. Рациональная фармакотерапия в урологии. [Под редакцией Н.А. Лопаткина, Т.С. Перепановой] М. Литтерра. 2006. 819 с.
31. Перепанова Т.С., Хазан П.Л. Неосложненная инфекция нижних мочевых путей. // Экспериментальная и клиническая урология. 2010. № 2. С. 1-5.
32. Treatment of urinary tract infections in nonpregnant women. Washington (DC): American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG); 2008 Mar. 10 p. (ACOG practice bulletin; no. 91).
33. Gilbert DN, Moellering RC, Eliopoulos GM, Chambers HF, Saag MS. The Sanford guide to antimicrobial therapy. 2010. Antimicrobial therapy Inc. USA. 219 p.
34. Shepherd AK, Pottinger PS. Management of Urinary Tract Infections in the Era of Increasing Antimicrobial Resistance. // Med Clin N Am. 2013. Vol. 97. P. 737-757.
35. Клинические рекомендации Европейской ассоциации урологов 2010. Москва. ООО «Издательский дом «АБВ-пресс». 2010. 167 п.л.
36. Аляев Ю.Л., Винаров А.З. Монурил (фосфомицинатротетамол) в профилактике гнойно-воспалительных осложнений трансуретральных операций. // Всероссийская научно-практическая конференция «Современные принципы диагностики, профилактики и лечения инфекционно-воспалительных заболеваний почек, мочевыводящих путей и половых органов». 8-9 февраля 2007 года. С. 12-13.
37. Гаджиева З.К., Григорян В.А. Профилактика инфекция нижних мочевых путей при инвазивных уродинамических исследованиях. // Всероссийская научно-практическая конференция «Современные принципы диагностики, профилактики и лечения инфекционно-воспалительных заболеваний почек, мочевыводящих путей и половых органов». 8-9 февраля 2007 года. С.24-25.
38. Hamasuna R, Betsunoh H, Sueyoshi T, Yakushiji K, Tsukino H, Nagano M, Takehara T, Osada Y. Bacteria of perioperative urinary tract infections contaminate the surgical fields and develop surgical site infections in urological operations. // Int J Urol. 2004. Vol. 11. P. 941-7.
39. Ishizaka K, Kobayashi S, Machida T, Yoshida K. Randomized prospective comparison of fosfomycin and cefotiam for prevention of postoperative infection following urological surgery. // J. Infect. Chemother. 2007. Vol. 13, N 5. P. 324-31.
40. Yamamoto S, Mitsui Y, Ueda Y, Suzuki T, Higuchi Y, Qiu J, Maruyama T, Kondou N, Nojima M, Takesue Y, Shima H. Assessment of single-dose regimen for antimicrobial prophylaxis to prevent perioperative infection in urologic surgery. // Hinyokika Kyo. 2008. Vol. 54, N 9. P. 587-91.
41. Falagas M, Kastoris A, Kapaskelis A, Karageorgopoulos D. Fosfomycin for the treatment of multidrug-resistant, including extended-spectrum beta-lactamase producing, Enterobacteriaceae infections: a systematic review. // Lancet Infect Dis. 2010 Jan. Vol. 10, N 1. P. 43-50.

# Анализ данных позитронной эмиссионной томографии головного мозга с $^{18}\text{F}$ -ФДГ в процессе реализации контроля за функцией нижних мочевых путей

**Analysis of the brain positron emission tomography data using  $^{18}\text{F}$ -FDG during the processes of neurophysiological control of lower urinary tract function**

**V.B. Berdichevsky, A.A. Sufianov, V.G. Elishev, D.A. Barashin**

During the last few years the role of the brain centers in the regulation and control of the micturition is intensively discussed. It was shown, that cortical center in charge of the micturition control is paracentral lobule on the medial surface of the hemisphere. During the excitation of the supracalleous part of the brain, it's cingulate and orbital areas the inhibitory effect on the bladder is evident. The influence of the anterior cingulate region on the micturition activation was also evident.

Our study is devoted to the study of the positron-emission tomography (PET) changes in the process of the neurophysiological control of the micturition. During the physiological storage and continence phase a standard activity of the brain was denoted with light dominant of the left hemisphere. In process of micturition the was a rise in the summary brain activity over the mean detected level, which appeared to be statistically significant. The study showed that storage phase of the micturition is controlled by the posterior regions of the cortex, which provide a sympathetic dominant. Bladder emptying is regulated via the anterior regions, which have parasympathetic influence on the internal organs. A significant role was also shown for cingulate gyrus during the physiological regulation of micturition.

*В.Б. Бердичевский, А.А. Суфианов, В. Г. Елишев, Д.А. Барашин  
ФГБУ «Федеральный Центр нейрохирургии» Минздрава России, г. Тюмень*

**В** литературе последних лет активно обсуждается участие ряда мозговых центров в регуляции и контроле над мочеиспусканием у здорового и больного человека. Установлено, что «центром» коркового контроля за мочеиспусканием, является парацентральная доля на медиальной поверхности полушария. При возбуждении супракаллезного отдела головного мозга, его задней цингулярной и орбитальной областей возникает тормозной эффект на мочевой пузырь. Выявлено влияние передней поясной области на активацию процесса мочеиспускания. Отмечено важное значение медиального центра мочеиспускания «М» региона, расположенного в мосту головного мозга, в процессе опорожнения мочевого пузыря, а латерального «L» региона, в его торможении [1-6].


Результаты современной позитронно-эмиссионной томографии головного мозга в момент удержания мочи и опорожнения мочевого пузыря у здорового человека, показали, что в период опорожнения мочевого пузыря имеет место увеличение церебрального кровотока с резким возрастанием активности в правой нижней лобной доле, а так же – в правой передней поясной извилине. Эта активность снижается сразу после завершения мочеиспускания. При этом сторона активации мозговых центров не имеет существенного значения и является проявлением индивидуальных особенностей человека. Обсуждается

гендерная особенность этого процесса [5, 7-10].

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Настоящее исследование посвящено результатам позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ) головного мозга, которое выполнено в Тюменском Федеральном центре нейро-хирургии на аппарате PET/CT (Siemens Biograph) с целью изучения нейрофизиологического контроля над мочеиспусканием.

В новой системе Biograph mCT установлена уникальная детекторная система высокой четкости OrpisoHD компании «Сименс», обеспечивающая высочайшее объемное разрешение – всего 87 мм<sup>3</sup>. Среди других инновационных технологий – времяпролетная визуализация (TOF) и ПЭТ высокой четкости (HD), гарантирующие быстрое получение точных изображений с минимальной лучевой нагрузкой.

Полученные результаты анализировались визуальным и полуколичественным методами. Визуальную оценку проводили с использованием шкалы, позволяющей определить интенсивность захвата радиофармпрепарата (РФП) в регионе мозга, его локализацию и размеры. Основной методикой явился полуколичественный анализ серийных ПЭТ-сканов на интересующих нас регионах. В них вычислялось среднее значение стандартизованного уровня захвата SUV РФП. Расчет SUV производился программным комплексом автоматически в условных единицах. 

**Таблица 1. Характеристика показателей стандартного уровня захвата (SUV) РФП регионов головного мозга в процессе контроля над мочеиспусканием**

Регион головного мозга	Сторона	Среднее Mean SUV	Удержание Mean SUV	Опорожнение Mean SUV
Передняя поясная извилина	левая	5,3 ± 0,6	3,8 ± 1,2	6,8 ± 0,7*
	правая	3,8 ± 1,0	3,2 ± 1,4	4,4 ± 0,7
Задняя поясная извилина	левая	6,4 ± 0,7	5,6 ± 0,7	7,2 ± 0,7*
	правая	5,5 ± 0,6	3,8 ± 0,7	7,2 ± 0,5
Передняя лобная извилина	левая	7,5 ± 1,1	7,4 ± 1,8	7,6 ± 0,5
	правая	5,1 ± 0,9	3,8 ± 1,2	6,8 ± 0,7
Передняя теменная извилина	левая	5,8 ± 0,8	5,0 ± 1,2	6,7 ± 0,5
	правая	4,8 ± 0,6	3,7 ± 0,7	6,0 ± 0,5
Затылочная кора	левая	7,4 ± 0,9	6,6 ± 0,5	8,1 ± 1,4
	правая	6,6 ± 1,0	5,4 ± 0,5	7,8 ± 1,4
Бледный шар	левая	6,8 ± 0,6	5,8 ± 0,7	6,9 ± 0,5
	правая	6,2 ± 0,5	4,7 ± 0,5	7,7 ± 0,5
Парацентральная доля	левая	4,8 ± 0,5	4,6 ± 0,5	6,9 ± 0,5
	правая	5,9 ± 0,5	4,5 ± 0,5	7,4 ± 0,5
Регионы интереса в целом	левая	6,2 ± 0,7	5,5 ± 0,9	7,2 ± 0,7
	правая	5,4 ± 0,7	4,3 ± 0,8	6,7 ± 0,7
<b>Средний уровень Mean SUV</b>		<b>5,9 ± 0,7</b>	<b>4,9 ± 0,9</b>	<b>6,9 ± 0,7*</b>

Примечание: \* $p < 0,05$  различия SUV статистически достоверны по сравнению со средним значением по региону (критерий достоверности t–Стьюдента)

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Исследование выполнено у 6 мужчин и 6 женщин в возрасте 25-35 лет, прошедших комплексное медицинское обследование, признанных здоровыми и пожелавших дополнительно пройти томографию головного мозга. В 6 случаях ПЭТ проведено по стандартной схеме, в течение часа после очередного мочеис-

пускания. В 6 случаях с письменного согласия обследуемых ПЭТ проведено в момент мочеиспускания в положении лежа в заранее подготовленный моче-приемник или памперс. В результате проведенного ПЭТ сканирования у всех обследованных не выявлено признаков органических и функциональных заболеваний головного мозга, что являлось ведущей клинической задачей проводи-

**Таблица 2. Сравнительная характеристика показателей стандартного уровня захвата РФП (SUV) регионов головного мозга в процессе контроля над мочеиспусканием**

Этап	Удержание		Опорожнение	
	Левая	Правая	Левая	Правая
Передняя поясная извилина	3,8 ± 1,2	3,2 ± 1,4	6,8 ± 1,2	4,4 ± 0,8*
Задняя поясная извилина	5,6 ± 0,5	3,8 ± 0,7*	7,2 ± 0,7	7,1 ± 0,7
Передняя лобная извилина	7,4 ± 1,8	3,8 ± 1,2	7,6 ± 0,5	6,8 ± 0,7
Передняя теменная извилина	5,0 ± 1,2	3,7 ± 0,7	6,7 ± 0,5	6,0 ± 0,5
Затылочная кора	6,6 ± 0,5	5,4 ± 0,5	8,1 ± 0,5	7,8 ± 0,7
Бледный шар	5,8 ± 0,7	4,7 ± 0,5	6,9 ± 0,5	7,7 ± 0,5
Парацентральная доля	4,6 ± 0,5	4,5 ± 0,5	6,9 ± 0,5	7,4 ± 0,5
<b>Регионы интереса в целом</b>	<b>5,4 ± 0,9</b>	<b>4,2 ± 0,8</b>	<b>7,2 ± 0,6</b>	<b>6,7 ± 0,6</b>

Примечание: \* $p < 0,05$  различия SUV статистически достоверны по сравнению со средним значением по региону (критерий достоверности t–Стьюдента)

мого исследования. Вместе с тем активность головного мозга в период удержания и выведения мочи имела определенную особенность. Так в регионах передней лобной и теменной извилин, затылочной извилин, бледного шара, парацентральной доли, уровень захвата РФП, был выше общепринятой допустимой разницы от среднего значения на 12-15%. Это указывало на наличие вполне определенных тенденций. В регионах передней и задней поясной извилин эта разница была достоверной. (табл. 1).

В период физиологического накопления и удержания мочи по результатам ПЭТ выявлена активность головного мозга ниже среднего уровня изучаемых регионов с незначительным общим доминированием левого полушария. При этом самая низкая активность при удержании мочи была в задних отделах поясной извилин, а самая высокая в проекции передней лобной извилин.

Во время акта мочеиспускания суммарная активность изучаемых регионов головного мозга нарастала относительно средних значений и достоверно превышала аналогичную активность периода накопления и удержания мочи. Наивысшая активность имела место в проекции затылочной коры и парацентральных долек, в обоих полушариях головного мозга.

Таким образом, в целом картина ПЭТ отражала активное включение структур головного мозга в период принятия решения и обеспечение соматического сопровождения процесса физиологического мочеиспускания, вместе с тем обращала на себя внимание значительное отличие этой активности в разных полушариях головного мозга, что стало предметом специального анализа (табл. 2).

В момент накопления и удержания мочи ПЭТ – исследование выявило следующие участки повышенной сравнительной активности мозга, представленные по мере убывания показателей захвата РФП: задний отдел поясной извилин, бледный шар, затылочная извилина. Эти регионы расположены в задних отделах коры головного мозга и, согласно литературным данным, дей-

The Siemens logo is displayed in a white box at the top left of the advertisement. The background of the entire advertisement is a grayscale image of a Siemens Biograph mCT PET scanner, with various medical data points overlaid in a light gray font, such as '4 620 Бк/мл', '1,42 мл/г/мин', and '2,5 SUV'.

**SIEMENS**

SIEMENS



Biograph mCT

\* Данное решение находится на этапе разработки и еще не представлено в продаже в США. В связи с требованиями нормативных актов его появление в продаже в будущем нельзя гарантировать.

# Точные и воспроизводимые результаты. Без всяких сомнений.

Новая система Biograph mCT: инновационный подход к количественному анализу.

[www.siemens.com/mi](http://www.siemens.com/mi), [www.siemens.ru/healthcare](http://www.siemens.ru/healthcare)

Компания «Сименс» создала средства воспроизводимого количественного анализа для молекулярной визуализации, которые позволят совершить настоящий прорыв в диагностике и терапии самых сложных заболеваний.

Обнаружение, характеристика и мониторинг мельчайших новообразований с воспроизводимыми результатами количественного анализа — это путь к сокращению расходов на лечение онкологических заболеваний. Теперь появилась возможность количественно оценивать абсолютный кровоток в миокарде, чтобы принимать более точные решения о терапии с минимальным риском для пациентов.

Кроме того, появилась потенциальная\* возможность количественной оценки амилоидных отложений в головном мозге для диагностики деменции и замедления развития болезни.

Впервые количественный анализ в молекулярной визуализации гарантирует точные и воспроизводимые результаты. Результаты, на базе которых можно принимать уверенные решения. Подтверждения для более обоснованных диагнозов и более точного планирования терапии. Исследование за исследованием. Скан за сканом. Без всяких сомнений.

**Answers for life\*.**

\*Ответы для жизни.

ствительно играют важную роль в обеспечении преимущественно тормозящей вегетативной регуляции внутренних органов.

В момент акта мочеиспускания на фоне нарастания активности всего головного мозга и, преимущественно, его левых отделов, регионами повышенной активности головного мозга стали передняя поясная извилина, передняя лобная извилина, передняя теменная извилина. Анато-

мически это передние отделы коры головного мозга. Согласно литературным данным именно ей принадлежит роль стимуляции парасимпатических вегетативных реакций организма.

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Настоящее исследование показало, что процесс удержания мочи контролируют задние отделы коры головного мозга,

обеспечивающие доминирование симпатического влияния вегетативной нервной системы. Процесс опорожнения мочевого пузыря регулируется передними отделами коры головного мозга, обеспечивающими парасимпатическое управление внутренними органами. При этом выявлена достоверная заинтересованность в реализации физиологических функций нижних мочевых путей поясной извилины головного мозга. ■

### Резюме:

В литературе последних лет активно обсуждается участие ряда мозговых центров в регуляции и контроле над мочеиспусканием у здорового и больного человека. Установлено, что «центром» коркового контроля за мочеиспусканием, является парацентральная доля на медиальной поверхности полушария. При возбуждении супракаллезного отдела головного мозга, ее задней цингулярной и орбитальной области возникает тормозной эффект на мочевой пузырь. Выявлено влияние передней поясной области на активацию процесса мочеиспускания.

Настоящее исследование посвящено позитронно-эмиссионной томографии головного мозга в процессе нейрофизиологического контроля над мочеиспусканием. В период физиологического накопления и удержания мочи выявлена стандартная активность головного мозга, с незначительным общим доминированием левого полушария. В период акта мочеиспускания суммарная активность головного мозга нарастала относительно средних значений и достоверно превышала аналогичную активность периода накопления и удержания мочи. Исследование показало, что процесс удержания и хранения мочи контролируют задние отделы коры головного мозга, обеспечивающие доминирование симпатического влияния ВНС. Процесс опорожнения мочевого пузыря регулируется передними отделами коры головного мозга, обеспечивающими парасимпатическое управление внутренними органами. При этом выявлена достоверная заинтересованность в реализации физиологических функций нижних мочевых путей поясной извилины головного мозга.

**Ключевые слова:** позитронно-эмиссионная томография головного мозга, ПЭТ, функция мочевого пузыря, мочеиспускание.

**Key words:** brain positron emission tomography, PET, bladder function, micturition.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Аль-Шукри С.Х., Кузьмин И.В. Гиперактивность детрузора и ургентное недержание мочи: пособие для врачей. СПб., 2001. 40 с.
2. Гаджиева З.К. Нарушения мочеиспускания: руководство. [Под ред. Ю.Г. Аляева]. М.: ГЕОТАР - Медиа, 2010. 176 с.
3. Вишневский А.А., Лившиц А.В. Электростимуляция мочевого пузыря. М.: Медицина, 1973. 160 с.
4. Мазо Е.Б., Кривобородов Г.Г. Гиперактивный мочевой пузырь. Вече, Москва, 2003. 192 с.
5. Andersson KE, Hedlund P. Pharmacologic perspective on the physiology of the lower urinary tract. // Urol. 2002. Vol. 60, N 5, Suppl. 1. P. 13–21.
6. Станжевский А. А., Тютин Л.А., Костенин Н.А. Возможности позитронной эмиссионной томографии с <sup>18</sup>F фтордезоксиглюкозой в дифференциальной диагностике сосудистой деменции. // Артериальная гипертензия. 2009. Т. 15, № 2. С. 233–237.
7. Пушкарь Д.Ю. Гиперактивный мочевой пузырь у женщин. М.: МЕД пресс- Информ, 2003. 160 с.
8. Совмещенная позитронно-эмиссионная и компьютерная томография в онкологии. / Труфанов Г.Е, Рязанов В.В., Дергунова Н., Дмитращенко А.А., Михайловская Е.: СПб.: Элбис-СПб., 2005. 124 с.
9. Позитронная эмиссионная томография: руководство для врачей. [Под ред. А. М. Гранова и Л. А. Тютина]. Фолиант., 2008. 368 с.
10. Phelps ME. Positron emission tomography provides molecular imaging of biological processes. // Proc Natl Acad Sc USA. 2000. Vol. 97, № 16. P. 9226–9233.

# Мини-петля OPHIRA в лечении недержания мочи при напряжении: опыт клиники урологии МГМСУ им. А.И. Евдокимова

The use of OPHIRA Mini-Sling in the treatment of stress urinary incontinence: experience of the Department of Urology of the Moscow State University of Medicine and Dentistry

*M. Yu. Gvozdev, A. V. Glotov, N. V. Tupikina, G. R. Kasyan, D. Yu. Pushkar*

**Introduction:** In a relatively short period of time mini-slings were able to take a place among the methods of surgical treatment of stress urinary incontinence.

**Purpose:** This study focused on evaluating the effectiveness of the most commonly used in our practice, mini-sling Ophira.

**Materials and Methods:** from February 2010 to July 2012 68 patients who had undergone this surgery were included in the study.

**Results:** We did not encounter any serious intraoperative complications. At 12 months after surgery 63 (92.6 %) patients were examined. Negative «cough» test was observed in 55 patients (87.3 %). But 8 patients (2.3 %) had recurrence of stress urinary incontinence (positive «cough» test).

**Conclusions:** The main mistakes leading to a negative result is wrong positioning sling and excessive tension. We believe that the mini-sling Ophira can be implanted under local anesthesia. With proper selection of patients for this operation, adequate preoperative examination and preparation of the patient, as well as strict following to stages of the operation, Ophira mini-sling provides a high efficiency and a small number of complications of surgical treatment of stress urinary incontinence.

*М.Ю. Гвоздев, А.В. Глотов, Н.В. Тупикина, Г.Р. Касян, Д.Ю. Пушкарь*

*ГБОУ ВПО «Московский государственный медико-стоматологический университет» Минздрава России, кафедра урологии*



Хирургическое лечение недержания мочи претерпело существенные изменения за последние два десятилетия. Развитие теории патогенеза недержания мочи и последующее появление операции TVT стало поистине революционным событием в урологии [1]. Ни один из представленных сегодня методов оперативного лечения не может сравниться с петлевыми операциями в степени хирургической агрессии и эффективности операции.

Однако уже ставшие традиционными современные методики не лишены некоторых недостатков. Главным недостатком операции TVT является необходимость выполнения цистоскопии, «слепое» проведение и, следовательно, высокий риск перфорации мочевого пузыря [2]. Выполнение операций TVT-О и ТОТ, где используется трансобтураторный доступ, порой осложняется повреждением запирающего нерва с последующим развитием синдрома хронической паховой боли [3].

Процесс дальнейшего совершенствования хирургической техники петлевых операций привел к появлению нового поколения синтетических петель. Речь идет, о так называемых, «мини-петлях» или как их часто называют в зарубежной литературе «мини-петлях одного разреза» (single-incision mini-sling).

Мини-петли во многом являются производными от уже существующих синтетических петель. Они также состоят из полипропилена и имплантируются под среднюю часть мочеиспускательного канала. Главным отличием от полноразмерных петель является методика их размещения и, соответственно, особенности конструкции. Мини-петли не выводятся на кожу, а заканчиваются в толще мягких тканей,

где они надежно фиксируются специальными креплениями.

Впервые мини-петля была предложена компанией Johnson&Johnson в 2006 г. под названием «TVT-Secure». Фиксирующий механизм представлен так называемым «сэндвичем» из рассасывающихся материалов. Последние, вызывая асептическое воспаление в процессе резорбции, должны впоследствии покрыться соединительнотканной капсулой и тем самым обеспечить фиксацию петли. В дальнейшем на рынок пришли и другие мини-петли, выпускаемые крупными компаниями. Принципиальными отличиями современных имплантов от TVT-Secure является строение фиксирующего механизма, методика операции и, самое главное, эффективность.

За относительно короткий промежуток времени мини-петли сумели занять определенную нишу среди методов оперативного лечения стрессового недержания мочи. Данное исследование посвящено оценке эффективности наиболее часто используемой в нашей практике мини-петли Ophira.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В клинике урологии Московского государственного медико-стоматологического университета им. А.И. Евдокимова операция Ophira выполняется с 2010 года. В настоящее исследование включены пациентки, перенесшие данное хирургическое вмешательство в период с февраля 2010 года по июль 2012 года. Всего в исследовании приняло участие 68 больных.

Средний возраст пациенток составил 58.7 лет (31-85 лет), большинство из них было старше 45 лет, только 3 пациентки (4.4%) были моложе указанного возраста. У всех пациенток в анамнезе было не менее 1 родов. ■

У всех пациенток тщательно проводился сбор анамнестических данных, осмотр с обязательным проведением «кашлевого» теста. При наличии у больных жалоб на императивные позывы на мочеиспускание, ноктурию, эпизоды ургентного недержания мочи выполнялось комбинированное уродинамическое исследование. При наличии императивной симптоматики мы исключали инфекцию мочевыводящих путей путем бактериологического исследования мочи. В исследование были включены пациентки, у которых отсутствовал пролапс тазовых органов или степень пролапса была минимальной.

У 60 пациенток (88,4%) была диагностирована стрессовая форма недержания мочи. У 8 женщин (11,6%) наблюдалась смешанная форма недержания мочи с преобладанием стрессового компонента. У 10 больных (14,7%) стрессовое недержание мочи возникло после предшествующего оперативного лечения пролапса тазовых органов, у 3 (4,4%) – присутствовала рецидивная форма недержания мочи, возникшая после предыдущих петлевых операций, у 1 пациентки (1,5%) в анамнезе был перелом костей таза с нарушением целостности тазового кольца.

Операция Ophira выполнялась согласно стандартной методике. В состав хирургического набора входит мини-слинг «Офира», изготовленный из полипропилена 1 типа, с двумя фиксирующими наконечниками. В центре петли

имеется маркировка и 2 голубые нити по краям. Также имеется съёмный проводник для имплантации петли. Весь набор является одноразовым и поставляется в стерильной упаковке.

В положении больной для влагалищных операций производится дренирование мочевого пузыря уретральным катетером (16-18Ch). Линейный разрез в области средней части мочеиспускательного канала. Начиная от разреза, выполняется парауретральная диссекция до восходящей ветви лобковой кости по направлению к плечу пациентки. При выполнении этого этапа следует помнить о том, что внутритазовая фасция не должна быть перфорирована. Также необходимо минимизировать диссекцию парауретральных тканей так, чтобы образовался канал, достаточный для введения проводника. Затем петля размещается на проводнике таким образом, чтобы его кончик входил в отверстие на конце мини-слинга. Через разрез стенки влагалища в сформированный парауретральный канал вводится проводник с петлей. Направление задается пальцем хирурга, предварительно введенным в свод влагалища для предотвращения его перфорации. При контакте проводника с нисходящей ветвью лобковой кости он проводится за кость, перфорируя внутритазовую фасцию. Анатомическими ориентирами для проведения является пересечение горизонтальной линии, проведенной посередине между наружным отверстием уретры и клитором и бедренной складки. Фикси-

рующие наконечники располагаются во внутренней запирающей мышце на уровне, близком к сухожильной дуге. Требуемая глубина введения для первого крепления определяется визуально, когда маркировка, нанесенная на центр петли, располагается в зоне средней уретры. После введения петли в разрез до центральной отметки, кнопка проводника переводится в заднее положение, чтобы освободить имплант. Такие же действия повторяются на другой стороне. Глубина ввода второго фиксирующего наконечника должна быть такой, чтобы не вызвать обструкцию мочеиспускательного канала. Если требуется ослабить или снять излишнюю компрессию уретры можно использовать проленовые нити, прикрепленные к концам петли. После окончательной регулировки нити необходимо срезать. Целостность стенки влагалища восстанавливается узловыми швами из синтетического рассасывающегося материала. Основные этапы операции представлены на рисунке 1.

У 55 пациенток (80,9%) операция Ophira была выполнена под спинальной анестезией, у 13 (19,1%) – данная операция выполнялась под местной анестезией.

Дренирование мочевого пузыря уретральным катетером проводилось в течение суток после операции. У пациенток, перенесших операцию под местной анестезией, дренирование мочевого пузыря не проводилось.

Всем больным после операции определялся объем остаточной мочи с помощью ультразвукового метода исследования (УЗИ). Максимально допустимым объемом остаточной мочи считался 100 мл.

Все пациентки были приглашены на повторный осмотр спустя 1 месяц и 1 год после операции. Во всех случаях проводился осмотр с проведением «кашлевого» теста, урофлоуметрия, а также измерение остаточной мочи. Критерием эффективности выполненной операции была принята отрицательная «кашлевая» проба, отсутствие или наличие менее 100 мл остаточной мочи.

Все пациентки были анкетированы на предмет удовлетворенности выполненной операцией. Использовалась 5-вариантная аналоговая шкала, где 1 – ужасно, 2 – плохо, 3 – удовлетворительно, 4 – хорошо, 5 – отлично.

## РЕЗУЛЬТАТЫ

Мы не столкнулись с какими-либо серьезными интраоперационными ос-

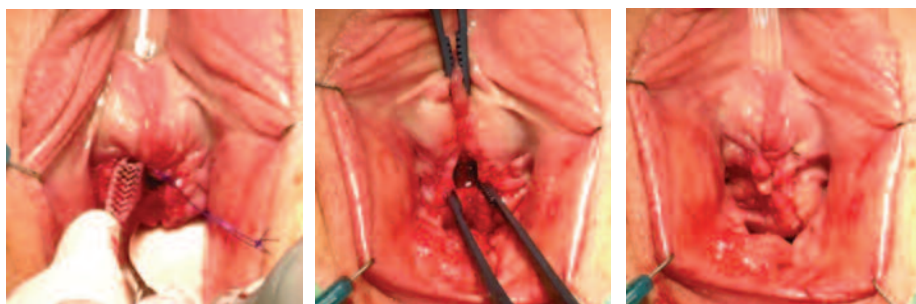
Рис. 1. Техника операции – установка субуретральной синтетической петли Ophira



1. Гидроперфорация

2. Создание парауретральных каналов

3. Установка петли (а)



4. Установка петли (b)

5 Петля расположена без натяжения под средней частью уретры

6. Окончание операции



ложнениями. Лишь в одном случае наблюдалась кровопотеря более 100 мл. После удаления катетера у 4-х пациентов, (5,9%) отмечено наличие затрудненного мочеиспускания и остаточной мочи более 100 мл. Однако на фоне стимулирующей терапии (назначение ко-ферментов, сеансы физиотерапии, направленной на стимулирование сократительной активности мочевого пузыря) в 3-х случаях удалось добиться клинически значимого эффекта. У одной пациентки, несмотря на проводимое лечение, сохранялся значительный объем остаточной мочи, что потребовало рассечения петли.

Все 68 пациенток были обследованы спустя 1 месяц после операции. Отрицательный «кашлевой» тест зафиксирован у 58 больных, (85,3%), положительная «кашлевая» проба – у 10 (14,7%). У 59 женщин (86,8%) не было остаточной мочи, у 5 (7,4%) – определялась остаточная моча, однако ее объем во всех случаях был менее 100 мл. Три пациентки (4,4%) после операции отмечали наличие у них болевых ощущений. У 5 больных, (7,4%) зафиксировано появление признаков гиперактивности мочевого пузыря.

Если обратиться к субъективной оценке операции, то довольны результатом операции (показатели «4-хорошо» и «5-отлично» визуальной аналоговой шкалы) 49 пациенток (72,1%), 13 (19,1%) – удовлетворены результатами операции (показатель «3-удовлетворительно»). Недовольны результатами лечения (показатель «2-плохо» и «1-ужасно») 6 больных (8,8%).

Через 12 месяцев после операции обследованы 63 пациентки (92,6%). 5 женщин (7,4%) в силу разных причин более нами не наблюдались. Отрицательный «кашлевой» тест отмечен у 55 больных (87,3%), у 8 (12,3%) – «кашлевой тест» был положительным. Рецидива недержания мочи нами не зафиксировано. У 2 пациенток (3,2%) была остаточная моча объемом менее 100 мл. У двух пациенток (3,2%) отмечались признаки гиперактивности мочевого пузыря. У одной больной (1,6%) по-прежнему сохранялись болевые ощущения. 50 женщин (79,4%) довольны результатом операции, 9 – удовлетворены результатами лечения (14,3%), 4 (6,3%) – были недовольны результатами лечения.

## ОБСУЖДЕНИЕ

Одной из особенностей мини-петли Офира является конструкция фиксирующих наконечников. Они устроены по типу «гарпуна» или «рыбьей кости», но в отли-

чие от других мини-петель имеют несколько точек фиксации, что обеспечивает более надежное крепление в мышечной ткани. Имплантация петли производится с помощью специального троакара-направителя, что позволяет контролировать процесс проведения импланта и его натяжения. Также конструкция петли позволяет уменьшить излишнюю компрессию уретры на любом этапе операции.

Несмотря на то, что мини-петли применяются в клинической практике с 2006 года, количество публикаций по данной теме остается достаточно низким.

В настоящий момент имеется всего две публикации, посвященные мини-петле Ophira. В одной из них оценивается степень фиксации различных петель в тканях в опытах на мышах [4]. Как показали результаты исследования, именно петля Ophira обладает наилучшей фиксацией в тканях.

В другой работе, выполненной тем же автором, представлен опыт применения мини-петли Ophira у 124 больных [5]. Через 12 месяцев после операции полностью удерживали мочу 81 пациентка (85,3%), при этом улучшение наблюдалось у 6 (6,3%). Рецидив недержания мочи был отмечен у 8 женщин (8,4%).

В 2011 году Abdel-Fattah MF et al. опубликовали мета-анализ исследований, посвященных оценке эффективности мини-слингов [6]. Суммарно в обзор исследования было включено 758 пациенток. Средняя продолжительность наблюдения составила 9,5 месяцев. Авторами обзора было показано, что субъективная и объективная эффективность мини-петель ниже, чем стандартных петлевых операций (RR: 0,83; 95% CI, 0,70–0,99, и RR: 0,85; 95% CI, 0,74–0,97, соответственно). Достоверных различий в частоте интра- и послеоперационных осложнений обнаружено не было.

При обсуждении результатов использования любой мини-петли, необходимо ответить на вопрос о месте данной группы петель в клинической практике.

Вообще же вопрос о том, какая конкретная петля показана конкретной пациентке является наиболее сложным в современной урогинекологии. К настоящему времени в современной литературе отсутству-

ют четкие показания для выполнения операции с использованием мини-слинга. В наше исследование были включены пациентки с различными формами недержания мочи, в том числе и рецидивной.

В случае выявления смешанной формы недержания мочи важную роль играет выполнение комбинированного уродинамического исследования, а также беседа с пациенткой. По нашему мнению, женщины со смешанной формой недержания мочи могут быть оперированы в том случае, если основная жалоба пациентки – непроизвольная потеря мочи при физической нагрузке, кашле, чихании, то есть при преобладании стрессового компонента. В случае превалирования императивной симптоматики уместнее начать лечение с устранения гиперактивности мочевого пузыря.

Большое значение следует придавать опыту хирурга. Безусловно, методика имплантации мини-петли Ophira отличается от операций с использованием позадилоного или трансобтураторного доступа. Однако, как показывает наш опыт, у мини-петель также существует кривая обучения. В таблице 1 представлены сведения о количестве осложнений, наблюдаемых нами за все время выполнения данной операции. Мы разделили всю группу больных на 4 подгруппы, расставив их в хронологическом порядке (с 1 по 14, с 15 по 30, с 31 по 45, с 46 по 68 пациентку). Как можно видеть, основное количество осложнений произошло на начальных этапах освоения методики. При этом следует отметить, что на момент начала использования мини-петель в своей практике, мы уже обладали довольно значительным опытом выполнения слинговых операций. Тем не менее, данное обстоятельство не избавило нас от этапа освоения новой методики.

На наш взгляд, основные ошибки, приводящие к отрицательному результату – неправильное позиционирование петли (например, размещение ее под проксимальной третью уретры) и чрезмерное натяжение. Поэтому специалистам, желающим овладеть данным видом операций, следует пройти обучение в специализированных учебных центрах.

Важную роль играет выбор анестезии, которая будет использоваться ■

**Таблица 1. Тенденция изменений результатов хирургического лечения на этапах освоения методики**

Этап освоения	I этап (1-14 операции)	II этап (15-30 операции)	III этап (31-45 операции)	IV этап (46-68 операции)
<b>Количество осложнений</b>	4	2	1	0
<b>Успешный результат операции (отрицательная «кашлевая проба»)</b>	71,4%	85,7%	92,8%	93,7%

во время операции. Мы считаем, что мини-петля Ophira может имплантироваться под местной анестезией. Выбор метода обезболивания должен осуществляться согласованно при участии анестезиолога и самой пациентки. В случае выбора местной анестезии, необходимо перед операцией провести разъясняющую беседу с больной, рассказать ей об этапах операции, а также какие ощущения она при этом может испытывать.

Необходимо отметить, что местная анестезия, по нашему мнению, обладает рядом неоспоримых преимуществ. Основная трудность, связанная с установкой любой современной синтетической петли, является контроль степени натяжения. В современной литературе отсутствуют данные об успешном применении какого-либо объективного метода контроля натяжения петли. Большинство специалистов сходятся во мнении, что ключевую роль в этом вопросе играет личный опыт каждого хирурга. «Кашлевая» проба, выполняемая пациенткой, находящейся под действием спинальной анестезии, на наш взгляд, не является достоверной. Однако если операция выполняется под местной анестезией, то достоверность этой пробы значительно возрастает. Кроме того, наличие специальных лигатур на самой петле, позволяет

успешно проводить в случае необходимости ее репозицию. Также эти пациентки не нуждаются в дренировании мочевого пузыря в послеоперационном периоде. Следует помнить, что зачастую наличие сопутствующей патологии не позволяет провести операцию общим или регионарным обезболиванием. В этой ситуации решением проблемы является имплантация мини-петли под местной анестезией.

Продолжая тему показаний для выполнения операции Ophira, следует отметить возможность выполнения имплантации данной петли у пациенток с рецидивом недержания мочи после предшествующих петлевых операций, где использовался запираемый или позадилонный доступ. Несмотря на то, что мы располагаем небольшим опытом лечения больных с рецидивной формой недержания мочи именно с помощью мини-петли Ophira, имеющиеся данные говорят о возможности выполнения этой операции у данной группы пациенток.

Следует также отметить, что одним из условий для успешной имплантации позадилонных или трансобтураторных петель является целостность тазового кольца. Соответственно наличие у пациентки в анамнезе перелома костей таза, сопровождающегося нарушением целостности тазо-

вого кольца, всегда будет вызывать определенные трудности с выбором тактики лечения. По нашему мнению, в данной ситуации каждый конкретный случай уникален, так как необходимо учитывать множество факторов при выборе оперативного вмешательства. Однако учитывая особенности техники имплантации мини-петли Ophira, ее можно рекомендовать к использованию у этой сложной группы больных.

Негативная оценка результатов операции пациенткой, как правило, обусловлена развитием различных послеоперационных осложнений. Симптомы гиперактивного мочевого пузыря, затрудненное мочеиспускание, болевые ощущения могут существенно отразиться на восприятии пациенткой исхода операции. В связи с этим необходимо информировать женщину о вероятности успеха, а также о возможных осложнениях оперативного лечения.

В заключении необходимо отметить, что при правильном выборе пациенток для данной операции, адекватном предоперационном обследовании и подготовке, а также строгом соблюдении этапов операции, мини-петля Ophira обеспечивает достаточно высокую эффективность и незначительное количество осложнений в оперативном лечении стрессовой формы недержания мочи. ■

*Работа выполнена при поддержке гранта Президента РФ МК-1921.2013.7 по теме: «Разработка концепции оперативного лечения недержания мочи у женщин с использованием синтетических материалов и определение факторов прогноза успешного результата».*

## Резюме:

**Введение:** За относительно короткий промежуток времени мини-петли сумели занять определенную нишу среди методов оперативного лечения стрессового недержания мочи.

**Цель:** данное исследование посвящено оценке эффективности наиболее часто используемой в нашей практике мини-петли Ophira.

**Материалы и методы:** в настоящее исследование включены пациентки, перенесшие данное хирургическое вмешательство в период с февраля 2010 года по июль 2012 года. Всего в исследовании приняло участие 68 больных.

**Результаты:** мы не столкнулись с какими-либо серьезными интраоперационными осложнениями. Через 12 месяцев после операции обследованы 63 пациентки (92,6%). Отрицательный «кашлевой» тест отмечен у 55 больных (87,3%). У 8 женщин (12,3%) «кашлевой тест» был положительным.

**Выводы:** основные ошибки, приводящие к отрицательному результату – неправильное позиционирование петли и чрезмерное натяжение. Мы считаем, что мини-петля Ophira может имплантироваться под местной анестезией. При правильном выборе пациенток для данной операции, адекватном предоперационном обследовании, подготовке больной, а также строгом соблюдении этапов операции, мини-петля Ophira обеспечивает достаточно высокую эффективность и незначительное количество осложнений при оперативном лечении стрессовой формы недержания мочи.

**Ключевые слова:** недержание мочи при напряжении, мини-петля, хирургическое лечение, местная анестезия.

**Key words:** stress urinary incontinence, mini-sling, surgical treatment, local anesthesia.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Ulmsten U, Henriksson L, Johnson P, Varhos G. An ambulatory surgical procedure under local anesthesia for treatment of female urinary incontinence. // Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct. 1996. Vol. 7, N 2. P. 81-85.
2. Kuuva N, Nilsson CG. A nationwide analysis of complications associated with the tension-free vaginal tape (tvt) procedure. // Acta Obstet Gynecol Scand. 2002. Vol. 81, N 1. P. 72-77.
3. Ogah J, Cody JD, Rogerson L. Minimally invasive synthetic suburethral sling operations for stress urinary incontinence in women. // Cochrane Database Syst Rev. 2009. N 4. DOI: 10.1002/14651858.CD006375.pub2.
4. Palma P, Siniscalchi RT, Maciel LC, Bigozzi MA, Dal Fabbro I, Riccetto C. Primary fixation of mini slings: a comparative biomechanical study in vivo.// Int Braz J Urol. 2012. Vol. 38, N 2. P. 258-265.
5. Palma P, Riccetto C, Bronzatto E. Efficacy of ophira mini sling system for stress urinary incontinence: mid-term follow up of 124 patients in a multicentre international clinical trial. // 42 –nd annual meeting ICS. abstracts n.591 28. Int Urogynecol J. 2012. Vol. 23, Suppl.2. P. 43-44
6. Abdel-Fattah M, Ford JA, Lim CP, Madhuvrata P. Single-incision mini-slings versus standard midurethral slings in surgical management of female stress urinary incontinence: a meta-analysis of effectiveness and complications.// Eur Urol. 2011. Vol. 60, N 3. P. 468-480

# Отдохни, ургентность не торопит!



Для специалистов здравоохранения

 **astellas**  
Свет, ведущий к жизни

Представительство компании "Астеллас Фарма Юроп Б.В." (Нидерланды)  
109147, Москва, ул. Марксистская, д. 16  
Тел.: (495) 737-07-55 Факс: (495) 737-07-57



**Везикар®**  
солифенацин

Регистрационное удостоверение: № ЛС-000687 от 05.07.2010



**«Не падай духом, взирая на трудность душевной болезни своей;  
но употребляя действеннейшие против нее врачевства  
претрудных подвигов, удаляй себя от нее,  
если искреннее имеешь попечение о здравии души своей»**

**(Преподобный Илия Екдик. Добротолюбие, том 3)**



**Москва 2013**  
**www.euro.ru**

Журнал «Экспериментальная и клиническая  
урология» включен в Перечень ВАК (№2135,  
заключение Президиума ВАК от 25.05.12 №22/49)

