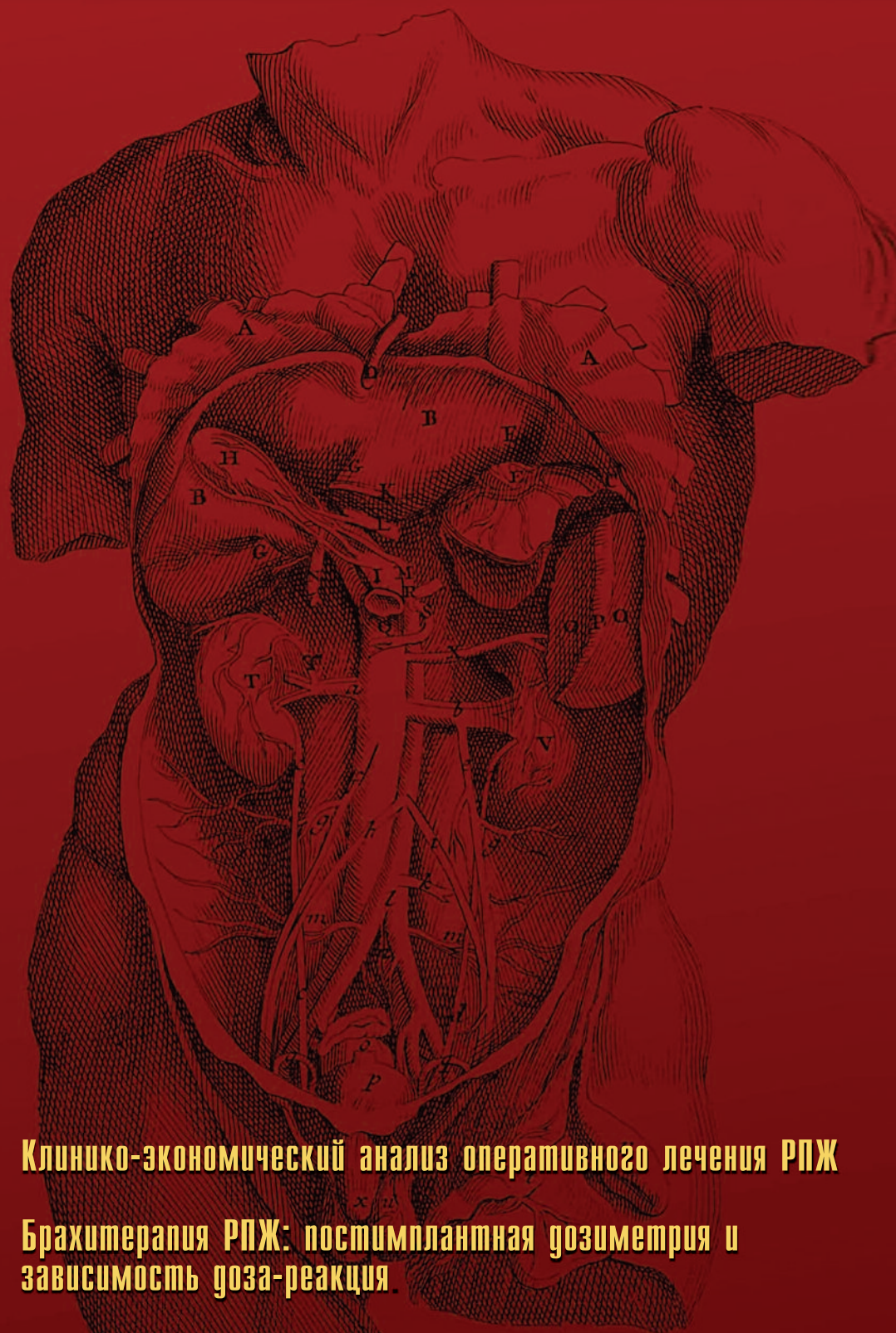


# УРОЛОГИЯ



Клинико-экономический анализ оперативного лечения РПЖ

Брахитерапия РПЖ: постимплантная дозиметрия и зависимость доза-реакция

Моделирование канцерогенеза предстательной железы

Ингибиторы ФДЭ-5 типа и подвижность сперматозоидов





# VersaPulse PowerSuite 100

## ➤ Самый мощный гольмиевый лазер - 100 Вт\*

- Гольмиевая энуклеация предстательной железы (HoLEP);
- Гольмиевая вапоризация предстательной железы (HoLAP);
- Литотрипсия «в пыль»;
- Рассечение стриктур;
- Абляция поверхностных опухолей;
- Резекция паренхиматозных органов;
- Применение в лапароскопии.

## ➤ Самый быстрый (7г/мин) морцеллятор в комплекте

## ➤ Широчайший спектр многоцветных волокон диаметром от 200 до 1000 микрон

## ➤ Более 80 000 лазеров по всему миру

## ➤ Гольмиевая энуклеация предстательной железы (HoLEP) более 10 лет успешно применяется в Европе и США:

- Рекомендована страховыми компаниями США, Великобритании и Германии в качестве метода первого выбора в лечении аденомы предстательной железы;
- Эффективность сравнима с ТУРП, но с меньшим числом осложнений;
- Практически бескровная операция;
- Применима при объеме аденоматозной ткани 200 см<sup>3</sup> и более;
- Отсутствие ТУР-синдрома;
- Эффективность и безопасность подтверждена 14 рандомизированными мультицентровыми исследованиями.



**LUMENIS**  
Enhancing Life. Advancing Technology.



ОФИЦИАЛЬНЫЙ ДИСТРИБЬЮТОР В РФ  
тел. : (495) 921-30-88  
[www.mpamed.ru](http://www.mpamed.ru)

\*На рынке медицинского оборудования РФ

# ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ И КЛИНИЧЕСКАЯ УРОЛОГИЯ

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКОЕ РЕЦЕНЗИРУЕМОЕ ИЗДАНИЕ

№1 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)*  
**А.В. Гудков**, *д.м.н., профессор (Томск)*  
**А.А. Еркович**, *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.Я. 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 УРОЛОГИЧЕСКОЙ ПОМОЩИ

*О.И. Аполихин, М.И. Катибов*

Клинико-экономический анализ в оценке результатов оперативного лечения рака предстательной железы. .... 4

## ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ УРОЛОГИЯ

*В.И. Кирпатовский, И.С. Мудрая, Е.А. Греков, И.В. Кабанова,  
С.А. Голованов, В.В. Дрожжева, О.Н. Надточий*

Влияние экспериментально вызванного метаболического синдрома на функциональное состояние мочевого пузыря у крыс. .... 8

*В.Г. Беспалов, Я.Г. Муразов, А.А. Кужанов,  
А.В. Панченко, О.Ф. Чепик*

Моделирование канцерогенеза предстательной железы. .... 14

*В.В. Иващенко, В.И. Кирпатовский,  
И.В. Чернышев, В.Н. Синюхин, Л.А. Харламова,  
Л.А. Ходырева, Л.М. Никонова*

Динамический контроль количества лейкоцитов при парентеральном введении гипохлорита натрия в эксперименте и клинике. .... 19

*А.Д. Каприн, В.Б. Филимонов, Р.В. Васин,  
И.В. Васина, И.В. Васин, А.А. Костин*

Морфологическая характеристика реакции тканей мочевого пузыря и влагалища на фиксацию к ним сетчатых полипропиленовых имплантатов в эксперименте. .... 24

## НЕФРОЛОГИЯ

*В.Н. Синюхин, Е.А. Стецюк, С.В. Арзуманов*

Роль связанных с белком уремических токсинов в патогенезе хронической почечной недостаточности. .... 30

## АНДРОЛОГИЯ

*Д.Ю. Пушкарь, А.В. Живов, М.-Р.М. Исмаилов,  
М.Р. Багаудинов*

Результаты использования фибринового клея при оперативном лечении стриктур уретры. .... 36

*В.М. Попков, П.В. Спиринов, Б.И. Блюмберг,  
Е.А. Мещерякова*

Динамика формирования, особенности клинического течения хронического простатита на фоне возрастного андрогенного дефицита. .... 40

*И.А. Тюзиков, Е.А. Греков, С.Ю. Калинин, А.Г. Мартов*

Оптимизация диагностики воспалительных заболеваний предстательной железы на основе междисциплинарного подхода. .... 44

*В. А. Холодный*

Междисциплинарный подход к диагностике и лечению сексуальных дисфункций у больных хроническим простатитом. ... 52

# EXPERIMENTAL & CLINICAL UROLOGY

## HEALTHCARE ORGANIZATION IN UROLOGY

*O.I. Apolikhin, M.I. Katibov*

Clinico-economical analysis in the evaluation of the surgical outcomes of the prostate cancer treatment. .... 4

## EXPERIMENTAL UROLOGY

*V.I. Kirpatovskiy, I.S. Mudraya, E.A. Grekov,  
I.V. Kabanova, S.A. Golovanov, V.V. Drojjeva, O.N. Nadtochiy*

Influence of the experimental metabolic syndrome on the function of the urinary bladder in rats. .... 8

*V. G. Bespalov, Ya.G. Murazov, A.A. Kuzhanov,  
A. V. Panchenko, O.F. Chepik*

Model of prostate cancerogenesis. .... 14

*V.V. Ivashenko, V.I. Kirpatovskiy, I.V. Chernishev,  
V.N. Sinyukhin, L.A. Harlamova, L.A. Khodireva,  
L.M. Nikonova*

Dynamic control of the leucocyte amount during the parenteral infusion of sodium hypochlorite in experimental and clinical conditions. .... 19

*A.D. Kaprin, V.B. Filimonov, R. V. Vasin, I.V. Vasina,  
I. V. Vasin, A.A. Kostin*

Morphologic changes in urinary bladder and vagina tissues after polypropylene mesh implantation: experimental study. .... 24

## NEPHROLOGY

*V.N. Sinyukhin, E.A. Stetsyuk, S.V. Arzumanov*

Role of protein-bound uremic toxins in the pathogenesis of chronic kidney disease. .... 30

## ANDROLOGY

*D.Yu. Pushkar, A. V. Jivov, M.-R.M. Ismailov,  
M.R. Bagaudinov*

The results of the surgical treatment of urethral strictures using fibrin glue. .... 36

*V.M. Popkov, P.V. Spirin, B.I. Blumberg,  
E.A. Meshcheriakova*

The natural history of formation, clinical features of chronic prostatitis on the background age-related androgen deficiency. .... 40

*I.A. Tusikov, E.A. Grekov, S.Y. Kalinchenko, A.G. Martov*

Optimization of diagnosis of inflammatory prostate diseases using an interdisciplinary approach. .... 44

*V.A. Cholodnyi*

Interdisciplinary approach to the diagnostics and treatment of sexual dysfunctions in patients with chronic prostatitis. .... 52



*М.К. Алчинбаев, К.М. Абдильманов,  
М.Т. Батырбеков, И.Б. Мансурова,  
Ж.Е. Куаншалиева*

Сравнительная эффективность медикаментозного  
лечения дисфункции мочевого пузыря  
у пациентов с ДГБЖ в период послеоперационной  
реабилитации..... 60

*И.В. Виноградов, И.В. Садакова*

Методика комбинированного оперативного лечения  
больных тотальным кавернозным фиброзом..... 64

*Е.А. Ефремов, В.В. Евдокимов, Р.М. Сафаров,  
Л.Г. Раднаев, А.О. Куликов*

Влияние ингибиторов фосфодиэстеразы  
5-го типа на подвижность сперматозоидов  
человека в эксперименте in vitro ..... 67

### ОНКОУРОЛОГИЯ

*А.В. Сивков, В.Н. Ощепков, Д.А. Рошин,  
А.В. Корякин*

Постимплантационная дозиметрия и зависимость  
доза-реакция при брахитерапии рака предстательной  
железы: все давно известно?..... 75

### УРОГИНЕКОЛОГИЯ

*В.В. Ромих, Л.Ю. Борисенко, А.С. Архиреев*

Метод биологической обратной связи при стрессовом  
недержании мочи и дисфункциональном  
мочеиспускании у женщин..... 81

### ИНФЕКЦИОННО-ВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ

*Е.Н. Карева, С.К. Яровой, Н.Г. Москалева,  
Н.С. Александров, Д.А. Тихонов*

Влияние тигециклина на цитокинопродукцию  
клеток периферической крови  
пациентов с хроническим пиелонефритом  
на фоне ХПН ..... 84

*Е.В. Кульчавеня, К. Муканбаев, И.И. Жукова,  
Д.П. Холтобин, Е.В. Брижатюк*

Мочеполовой туберкулез  
у детей и подростков ..... 88

*М.Е. Falagas, E.K. Vouloumanou,  
A.G. Togias, M. Karadima,  
A.M. Kapaskelis, P.I. Rafailidis,  
S. Athanasiou*

Фосфомицин в сравнении с другими антибиотиками,  
применяемыми в лечении цистита – мета-анализ  
рандомизированных контролируемых  
исследований ..... 92

### ДЕТСКАЯ УРОЛОГИЯ

*Ю.Э. Рудин, Д.В. Марухненко, Т.Н. Гарманова,  
К.М. Сайедов*

Новый метод пластики головки полового члена  
у пациентов с гипоспадиями..... 103

*M.K. Alchinbaev, K.M. Abdilmanov,  
M.T. Batirbekov, I.B. Mansurova,  
J.E. Kuanshalieva*

Comparative efficacy of medical treatment  
in patients with voiding dysfunction after  
operation due to benign prostatic  
hyperplasia..... 60

*I.V. Vinogradov, I.V. Sadakova*

The method of the combined surgical treatment  
in patients with total cavernous fibrosis..... 64

*E.A. Efremov, V.V. Evdokimov, R.M. Safarov,  
L.G. Radnaev, A.O. Kulikov*

The influence of phosphodiesterase type 5  
inhibitors on the human spermatozooids  
motility in vitro experiment..... 67

### ONCOUROLOGY

*A. V. Sivkov, V.N. Oshchepkov, D.A. Roschin,  
A. V. Koryakin*

Brachytherapy for prostate cancer. Postimplant  
dosimetry and dose-response relationship:  
all have been known?..... 75

### UROGYNECOLOGY

*V.V. Romikh, L.Y. Borisenko, A.S. Arkhireev*

Biofeedback in treatment of stress  
urinary incontinence and dysfunctional  
voiding in women..... 81

### URINARY TRACT INFECTION

*E.N. Kareva, S.K. Yarovoy, N.G. Moskaeva,  
N.S. Aleksandrov, D.A. Tihonov*

Effect of tigecycline on the production  
of the cytokines in peripheral blood cells  
in chronic pyelonephritis patients  
with CRF..... 84

*E.V. Kulchavenia, K. Mukanbaev, I.I. Jukova,  
D.P. Holtobin, E.V. Brijatyuk*

Urogenital tuberculosis  
in children and adolescents..... 88

*M.E. Falagas, E.K. Vouloumanou,  
A.G. Togias, M. Karadima,  
A.M. Kapaskelis, P.I. Rafailidis,  
S. Athanasiou*

Fosfomycin versus other antibiotics  
for the treatment of cystitis:  
a meta-analysis of randomized  
controlled trials..... 92

### PEDIATRIC UROLOGY

*Yu.E. Rudin, D.V. Marukhnenko, T.N. Garmanova,  
K.M. Sayedov*

New method of glanuloplasty in patients  
with hypospadias ..... 103

# Клинико-экономический анализ в оценке результатов оперативного лечения рака предстательной железы

**Clinico-economical analysis in the evaluation of the surgical outcomes of the prostate cancer treatment**

*O.I. Apolikhin, M.I. Katibov*

Clinico-economical analysis was performed for 4 different treatment methods of the prostate cancer. The operations performed were: open radical retropubic prostatectomy in 215 patients, brachytherapy (I-125) in 213 patients, high intensity focused ultrasound (HIFU) in 45 patients, laparoscopic (extraperitoneoscopic) radical prostatectomy in 40 patients.

The treatment costs were direct and indirect. Direct costs were the costs for the preparation and the implementation of the operation: costs of the preoperative investigation, neoadjuvant treatment and in-hospital period. Indirect costs of the in-hospital period were the costs for sick-leave certificate reimbursement and economical loss of the national produce underproduction.

Comparison of the costs and results of the treatment was made using "cost-efficacy" and "cost-utility" analysis. During the "cost-efficacy" analysis the recurrence-free survival was chosen as the measure of the treatment results. During the "cost-utility" analysis the results of the treatment were evaluated using EQ-5D questionnaire for quality of the life assessment. The best results after both type of analyses had HIFU. Though, these results could be achieved only when HIFU is implemented regularly. Brachytherapy was the least economically-effective method due to high costs, while it showed on of the best clinical results.

Drawing a conclusion, the results of this study could be used to optimize the costs and to increase the efficacy of the surgical treatment for prostate cancer.

*О.И. Аполихин, М.И. Катибов*

*ФГБУ «НИИ урологии» Минздрава России*

За последние годы отмечается отчетливая тенденция к увеличению доли локализованных форм опухоли в структуре рака предстательной железы (РПЖ), что связано с улучшением диагностических возможностей и повышением осознанности проблемы среди населения [1]. Например, в России доля больных РПЖ с локализованными стадиями выросла с 34% в 2001 году до 47,7% - в 2011 году [2]. Данное обстоятельство, в свою очередь, привело к тому, что увеличилась частота применения оперативного лечения по поводу РПЖ. Кроме традиционного способа оперативного лечения такой категории пациентов - открытой радикальной простатэктомии (ОРПЭ) - в настоящее время имеет место широкое использование различных альтернативных вариантов лечения, в том числе и инновационных дорогостоящих методов. По данным разных исследований, онкологические результаты и качество жизни пациентов после этих методов лечения практически не уступают исходам ОРПЭ [3, 4, 5, 6]. В такой ситуации актуальность приобретает сравнение различных методов лечения с помощью клинико-экономического анализа, т.е. оценка эффективности лечения путем сопоставления затрат и полученных результатов. Дополнительную актуальность экономической оценки результатов лечения больных РПЖ придает тот факт, что расходы на лечение этого заболевания очень вы-

соки. Так, Greenberg D. et al. [7] сообщили, что среди злокачественных новообразований РПЖ занимает второе место по медиане затрат на одного пациента (34500 \$ на 1 пациента) после онкогематологических заболеваний, опередив рак легкого, колоректальный рак и другие распространенные виды опухолей. Таким образом, с учетом указанных факторов было проведено настоящее исследование по сравнению четырех методов оперативного лечения РПЖ.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование основано на результатах лечения 520 больных РПЖ в одном центре - ФГБУ «НИИ урологии» Минздрава России. Этим больным с 2000 по 2011 годы были выполнены следующие оперативные вмешательства: 215 больным - позадилоная ОРПЭ; 213 больным - брахитерапия (БТ) с имплантацией йода-125; 45 больным - высокоинтенсивная фокусированная ультразвуковая абляция (HIFU); 40 больным - лапароскопическая (ретроперитонеоскопическая) радикальная простатэктомия (ЛРПЭ); 7 больным - криоабляция предстательной железы. Все пациенты, включенные в первые четыре группы, имели клинически локализованный РПЖ, и данный вид лечения у них носил только первичный, а не спасительный характер. Исключение составила категория больных, которым была выполнена криоабляция: 5 пациентов имели местно-распространенную стадию РПЖ и рецидив после наружной луче-



вой терапии или БТ. С учетом этого и малой выборки группа криоабляции была исключена из исследования. Медиана времени наблюдения пациентов составила после ОРПЭ 53 мес. (4-137 мес.), ЛРПЭ – 12 мес. (4-28 мес.), БТ – 54 мес. (5-135 мес.), HIFU – 12 мес. (4-23 мес.).

Онкологические результаты оценивали по показателю безрецидивной выживаемости больных после операции. Рецидив определяли по росту уровня простатического специфического антигена (ПСА), который измеряли через 1, 3, 6, 9 и 12 месяцев, а в дальнейшем – каждые 6 месяцев после вмешательства. К биохимическому рецидиву после ОРПЭ и ЛРПЭ относили случаи стойкого (в двух и более последовательных измерениях) превышения уровня ПСА более 0,2 нг/мл; после БТ и HIFU – случаи удвоения показателя ПСА после его стабилизации при трех последовательных измерениях. Оценку качества жизни пациентов проводили с помощью опросника EQ-5D.

Расходы на лечение включали прямые и косвенные затраты. К прямым затратам отнесены затраты, понесенные в процессе подготовки и выполнения оперативного лечения: расходы на предоперационное обследование, неoadъювантное лечение и стационарный период лечения. Из методов предоперационной подготовки учитывали выполненные как на догоспитальном этапе, так и во время прохождения стационарного лечения все лабораторные и гистологические исследования, методы лучевой диагностики, проведенные непосредственно с

целью диагностики и стадирования РПЖ (уровень ПСА, биопсия простаты, ультразвуковые исследования, компьютерная и магнитно-резонансная томография, скintiграфия или рентгенография костей скелета, рентгенография органов грудной клетки). Результаты догоспитального рутинного общеклинического предоперационного обследования учитывали только в случае, если срок давности их выполнения не превышал 10 дней и аналогичные исследования в стационаре повторно не выполнялись.

При расчетах использованы цены на услуги и оборудование на момент завершения набора пациентов в исследование. Стоимость лекарственных средств определяли по оптовым ценам дистрибьюторов [8]. Стоимость койко-дня указана в соответствии с нормативами финансовых затрат на единицу объема медицинской помощи в соответствии с Программой государственных гарантий оказания бесплатной медицинской помощи [9]. Цены на лабораторные, гистологические и радиологические исследования определены по тарифам на платные услуги в Научно-исследовательском институте урологии [10], так как на данные виды исследований не существует единых тарифов по линии обязательного медицинского страхования. Стоимость компонентов крови, радиоактивных источников и других расходных материалов указана по прейскурантам производителей и поставщиков [11 - 15]. Расчет затрат на проведение обезболивания проводился с учетом стоимости лекарственных препаратов, оплаты труда медицинского персонала, стои-

мости расходных материалов и амортизации оборудования. Затраты на проведение операции включали следующие компоненты: оплата труда персонала, стоимость расходных материалов, амортизация оборудования. Расчет расходов на оборудование для анестезии и операции проводили по формуле, предложенной Национальным научно-исследовательским институтом общественного здоровья Российской академии медицинских наук [16]:  $R = (t \times C \times a) / ((N \times (1 - k) \times 100))$ , где R – сумма расходов; t – продолжительность операции или время работы оборудования, мин.; C – оценочная стоимость оборудования, руб.; a – амортизационные расходы в год, %; N – нормативное время работы оборудования в год, мин.; k – коэффициент простоя оборудования на ремонт. Амортизационные расходы были рассчитаны в соответствии со стандартом «Единые нормы амортизационных отчислений на полное восстановление основных фондов народного хозяйства СССР» с последующими изменениями и дополнениями [17]. Из непрямых косвенных затрат стационарного этапа лечения учитывали расходы на оплату листов нетрудоспособности и экономические потери от недопроизводства внутреннего валового продукта. Они были рассчитаны, исходя из данных Госкомстата России [18].

Клинико-экономический анализ проводили с помощью двух методов, которые относятся к числу основных видов – анализ «затраты-эффективность» и «затраты-полезность» [19]. При анализе «затраты-эффективность» производили сопоставление

Таблица 1. Прямые затраты при различных методах лечения РПЖ

| Вид расхода   | Медиана затрат на 1 пациента, руб. |                   |                   |                  |
|---|------------------------------------|-------------------|-------------------|------------------|
|   | ОРПЭ                               | ЛРПЭ              | БТ                | HIFU             |
| Неoadъювантная терапия  | 3135,21                            | 356,27            | 12795,13          | 1282,59          |
| Лабораторные/гистологические исследования + биопсия предстательной железы | 26619,22                           | 31255,84          | 18146,91          | 26483,33         |
| Методы лучевой, функциональной и инструментальной диагностики             | 17425,10                           | 17194,80          | 12240,51          | 17261,70         |
| Пребывание в стационаре (койко-день)                                      | 25403,04                           | 19328,40          | 5522,40           | 13806,00         |
| Фармацевтические расходы  | 6241,45                            | 5105,09           | 743,69            | 2611,71          |
| Трансфузии  | 4684,78                            | 1676,00           | 0                 | 0                |
| Обеспечение анестезии   | 3356,63                            | 4304,08           | 1086,31           | 3105,42          |
| Операционные расходы  | 8436,43                            | 31982,03          | 467257,24         | 16865,26         |
| Послеоперационная курация больных   | 345,91                             | 236,67            | 60,96             | 214,50           |
| <b>ИТОГОВАЯ СУММА</b>   | <b>95 647,71</b>                   | <b>111 439,11</b> | <b>517 853,10</b> | <b>81 630,52</b> |

Таблица 2. Непрямые затраты при оперативном лечении РПЖ

| Вид расхода                      | Медиана затрат на 1 пациента, руб. |                  |                 |                  |
|----------------------------------|------------------------------------|------------------|-----------------|------------------|
|                                  | ОРПЭ                               | ЛРПЭ             | БТ              | HIFU             |
| Оплата листов нетрудоспособности | 10470,02                           | 7965,03          | 2071,93         | 5689,31          |
| Потери от недопроизводства ВВП   | 25410,40                           | 19330,87         | 5028,50         | 13807,76         |
| <b>ИТОГОВАЯ СУММА</b>            | <b>35 880,42</b>                   | <b>27 295,90</b> | <b>7 100,43</b> | <b>19 497,07</b> |

затрат и результатов операции, а в качестве единицы измерения результатов использовали показатель безрецидивной выживаемости больных. При анализе «затраты-полезность» результаты оперативного вмешательства оценивали в единицах «полезности» с точки зрения потребителя медицинской помощи - пациента. При этом показатель полезности представлял собой оценку пациентом своего качества жизни по шкале анкеты EQ-5D. В данном анализе был использован интегральный показатель «сохраненные годы качественной жизни» - QALY (quality adjusted life years). Таким образом, данный вид анализа позволял соотнести затраты с качеством жизни после операции. Статистический анализ полученных результатов производили с помощью программы Statistica v.8.0.

### РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

На основе данных по всем видам расходов на подготовку, проведение и послеоперационное сопровождение оперативных вмешательств рассчитана общая сумма прямых медицинских затрат при каждом методе лечения (табл. 1). По величине общей суммы прямых затрат все различия между методами имели достоверный характер ( $p < 0,05$ ).

Таким образом, самым дорогостоящим методом является БТ, величина расходов на которую существенно отличается от суммы затрат при других методах лечения.

Но такая колоссальная разница по расходам между БТ и остальными операциями является следствием высокой цены радиоактивных источников (89,8% всех расходов на БТ), однако, если исключить расходы на них, то общая стоимость лечения значительно меньше при БТ относительно других методов. Одним из вариантов снижения себестоимости радиоактивных источников является выпуск отечественной продукции. Например, в работе В.А. Костылева [20] приведены расчеты, согласно которым установка отечественного варианта оборудования для БТ позволяет уменьшить затраты в 3,2 раза по сравнению с импортным вариантом.

Данные о непрямах косвенных затратах включены в таблицу 2. Видно, что непрямые затраты были меньше при малоинвазивных вмешательствах, чем при ОРПЭ. Это объясняется короткими сроками пребывания пациентов в стационаре после таких операций. По сумме непрямых затрат также все методы имели между собой достоверные различия.

Сумма прямых и непрямых затрат включена в расчеты при выполнении различных видов клинко-экономического анализа. При проведении анализа «затраты-эффективность» эффективность каждого метода лечения РПЖ определяли путем соотношения затрат к результатам лечения в соответствии с формулой:  $Kэф = Z / E$ , где  $Kэф$  - коэффициент эффективности (расходы, приходящиеся на единицу эффекта - на одного пациента без рецидива в

течение 5 лет);  $Z$  - сумма прямых и косвенных затрат;  $E$  - эффект лечения (доля больных с 5-летней безрецидивной выживаемостью от общего количества пролеченных пациентов).

Принято оценивать безрецидивную выживаемость онкологических больных после длительных сроков наблюдения - 5 и более лет. В нашем исследовании только при ОРПЭ и БТ имели место длительные сроки наблюдения, и, следовательно, было возможно изучение отдаленных результатов, а при ЛРПЭ и HIFU медиана времени наблюдения была меньше - 12 месяцев. Следовательно, сравнение методов по эффективности при таких разных сроках наблюдения было некорректным, поэтому провели моделирование результатов отдаленной выживаемости для методов с короткими сроками наблюдения. Моделирование является допустимым и необходимым приемом при клинко-экономических исследованиях в случае отсутствия достаточных собственных данных. Исходя из этого, для прогнозирования результатов ЛРПЭ и HIFU было осуществлено моделирование - анализ литературных данных и перенос их в наше исследование. Таким образом, на основании моделирования определены медианы 5-летней безрецидивной выживаемости больных РПЖ после ЛРПЭ и HIFU - 77,6% и 75,3% соответственно.

Полученные результаты расчетов эффективности каждого метода лечения включены в таблицу 3. Ве-

Таблица 3. Результаты анализа «затраты-эффективность»

| Показатель   | ОРПЭ             | ЛРПЭ             | БТ                | HIFU             |
|--|------------------|------------------|-------------------|------------------|
| Сумма прямых и непрямых затрат, руб. (медиана)   | 131528,13        | 138735,01        | 524953,53         | 101127,59        |
| Доля больных с 5-летней безрецидивной выживаемостью  | 0,8              | 0,776*           | 0,79              | 0,753*           |
| Коэффициент эффективности лечения за 5-летний период, руб.   | 164410,16        | 178782,23        | 664498,13         | 134299,59        |
| <b>Коэффициент эффективности лечения за 1 год (затраты на каждый год жизни без рецидива), руб.</b> | <b>32 882,03</b> | <b>35 756,45</b> | <b>132 899,62</b> | <b>26 859,92</b> |

\*Смоделированное значение показателя безрецидивной выживаемости.



Таблица 4. Результаты анализа «затраты-полезность»

| Показатель                             | Метод лечения    |                  |                   |                  |
|--|------------------|------------------|-------------------|------------------|
|  | ОРПЭ             | ЛРПЭ             | БТ                | HIFU             |
| Затраты на 1 год жизни без рецидива    | 32882,03         | 35756,45         | 132899,62         | 26859,92         |
| Полезность (показатель качества жизни) | 0,75             | 0,74             | 0,76              | 0,77             |
| <b>Затраты на 1 QALY</b>               | <b>43 842,71</b> | <b>48 319,53</b> | <b>174 867,92</b> | <b>34 883,01</b> |

личина затрат на 1 год жизни без рецидива представляет собой 1/5 часть коэффициента эффективности лечения за 5-летний период.

Для выполнения анализа «затраты-полезность» применяли следующую формулу:  $E_{пол} = ZГ/П$ , где  $E_{пол}$  – стоимость единицы полезности (затраты на один QALY);  $ZГ$  – затраты на 1 год жизни после операции без рецидива;  $П$  – полезность (показатель качества жизни) при выполнении операции. Показатель затрат на год жизни без рецидива после лечения, рассчитанный при проведении анализа «затраты-эффективность», использовали при данном методе. Для сопоставления с затратами на год жизни без рецидива использовали показатели качества жизни пациентов после оперативного лечения, полученные с помощью опросника EQ-5D. На основании этих данных проводили

расчет затрат на 1 QALY или стоимости единицы полезности одного года качественной жизни (табл. 4). Данные результаты означают, какие затраты приходится на то, чтобы пациент прожил после операции 1 год с качеством жизни, равным 100% по опроснику EQ-5D. Как и при предыдущем анализе, наилучшие результаты были присущи HIFU. Однако необходимо добавить, что такие результаты были получены при допущении ежедневного использования оборудования HIFU. В противном случае, при редком выполнении HIFU, себестоимость данной операции существенно увеличивается. Наихудшие показатели были выявлены при БТ. Это стало следствием дороговизны лечения, несмотря на самые лучшие периоперационные данные, хорошие функциональные результаты и показатели качества жизни пациентов после БТ.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Впервые проведено исследование, направленное на сравнение затратно-эффективности и затратно-полезности сразу четырех методов оперативного лечения РПЖ. Оценены возможные размеры затрат государства на каждый год прожитой жизни без рецидива и год качественной жизни пациентов при проведении указанных вариантов лечения. Полученная информация, безусловно, может служить основой для выработки дальнейших мер по оптимизации расходов на оперативное лечение РПЖ и повышению эффективности медицинской помощи больным данной категории. Она может быть использована при разработке национальных стандартов лечения РПЖ, при определении тарифов на лечение по линии обязательного медицинского страхования и по квотам на высокотехнологическую медицинскую помощь. ■

**Ключевые слова:** рак предстательной железы, клиничко-экономический анализ, открытая радикальная простатэктомия, лапароскопическая радикальная простатэктомия, брахитерапия, высокоинтенсивный фокусированный ультразвук.

**Key words:** prostate cancer, clinico-economical analysis, open radical prostatectomy, laparoscopic prostatectomy, brachytherapy, HIFU.

## ЛИТЕРАТУРА

- Зеленова О.В., Русаков И.Г., Болотина Л.В., Данилова Т.В., Быстров С.В. Обзор экономических затрат на различные методы лечения больных раком предстательной железы и качества жизни на основе зарубежного опыта. // Фармакоэкономика. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология. 2010. Т. 3, № 4. С. 35-40.
- Состояние онкологической помощи населению России в 2011 году [Под ред. В.И. Чиссова, В.В. Старинского, Г.В. Петровой]. М.: ФГБУ «МНИОИ им. П.А. Герцена» Минздравсоцразвития России, 2012. 240 с.
- Stokes SH. Comparison of biochemical disease-free survival of patients with localized carcinoma of the prostate undergoing radical prostatectomy, transperineal ultrasound-guided radioactive seed implantation, or definitive external beam irradiation. // Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2000. Vol. 47, N 1. P. 129-136.
- Henderson A, Laing RW, Langley SE. Quality of life following treatment for early prostate cancer: does low dose rate (LDR) brachytherapy offer a better outcome? A review // Eur Urol. 2004. Vol. 45, N 2. P. 134-141.
- Ficarra V, Novara G, Artibani W, Cestari A, Galfano A, Graefen M, Guazzoni G, Guillonnet B, Menon M, Montorsi F, Patel V, Rassweiler J, Van Poppel H. Retropubic, laparoscopic, and robot-assisted radical prostatectomy: a systematic review and cumulative analysis of comparative studies // Eur Urol. 2009. Vol. 55, N 5. P. 1037-1063.
- Djavan B, Eckersberger E, Finkelstein J, Sadri H, Farr A, Apolikhin O, Lapor H. Oncologic, functional, and cost analysis of open, laparoscopic, and robotic radical prostatectomy. // Eur Urol Suppl. 2010. Vol. 9, N 3. P. 371-378.
- Greenberg D, Earle C, Fang CH, Eldar-Lissai A, Neumann PJ. When is cancer care cost-effective? A systematic overview of cost-utility analyses in oncology. // J Natl Cancer Inst. 2010. Vol. 102, N 2. P. 82-88.
- Прайс-листы дистрибьюторов и производителей. URL: <http://www.sf.ru/index.html> (дата обращения: 01.04.2011).
- Постановление Правительства Российской Федерации от 2 октября 2009 г. № 811 «О Программе государственных гарантий оказания гражданам Российской Федерации бесплатной медицинской помощи на 2010 год».
- Цены на платные услуги. URL: <http://www.uro.ru/usri/patient/consultation/price> (дата обращения: 05.04.2011).
- Каталог прайс-листов фармацевтических компаний. URL: <http://www.infomedopt.ru> (дата обращения: 01.02.2011).
- Прайс-лист ООО "Лераси МЕД". URL: <http://www.legmed.ru/prices/> (дата обращения: 05.04.2011).
- Стоимость компонентов крови. URL: <http://www.inter-orm.narod.ru/lomfrauch.htm> (дата обращения: 01.02.2011).
- Тендер на поставку радиоактивных источников для брахитерапии. URL: <http://www.i-tenders.ru> (дата обращения: 01.02.2011).
- Шовный хирургический материал. URL: <http://www.mednitki.ru/shop/index.php?Category=Полисорб> (дата обращения: 05.02.2011).
- Шинова В.М. Составляющие себестоимости медицинских услуг // Заместитель глав. врача. 2009. №3. URL: <http://www.zdrav.ru/library/publications/detail.php?ID=2027> (Дата обращения: 04.04.2011).
- Постановление Совета Министров СССР от 22 октября 1990 года № 1072 «О единых нормах амортизационных отчислений на полное восстановление основных фондов народного хозяйства СССР».
- Федеральная служба государственной статистики. Россия в цифрах - 2010 г. URL: [http://www.gks.ru/bgd/regl/b10\\_11/Main.htm](http://www.gks.ru/bgd/regl/b10_11/Main.htm) (дата обращения: 01.04.2011).
- Клиничко-экономический анализ / Воробьев П.А., Авксентьева М.В., Борисенко О.В., Воробьев А.И., Вялков А.И., Лукьянцева Д.В., Сура М.В., Юрьев А.С. М.: Ньюдиамед, 2008. 778 с.
- Костылев В.А. Организационно-экономические проблемы физико-технического обеспечения радиационной терапии. URL: [http://library.mephi.ru/data/scientific-sessions/2002/Security\\_Konf/1230.html](http://library.mephi.ru/data/scientific-sessions/2002/Security_Konf/1230.html) (Дата обращения 02.06.2011).

# Влияние экспериментально вызванного метаболического синдрома на функциональное состояние мочевого пузыря у крыс

**Influence of the experimental metabolic syndrome on the function of the urinary bladder in rats**

*V.I. Kirpatovskiy, I.S. Mudraya, E.A. Grekov, I.V. Kabanova, S.A. Golovanov, V.V. Drojjeva, O.N. Nadtochiy*

The experiments were made using 20 mature male rats (line "August") with a mass of 280-320 g. In 10 rats metabolic changes typical for metabolic syndrome (MS) were induced using high-calorie diet (adding of 20% margarine to standard diet and 20% of fructose to the water during 3 months), bilateral orchietomy (to create androgen deficiency) and stress (immobilization stress during 1 day in the end of the observation period). Another 10 rats were controls.

In the experimental group increase of the body mass, hyperglycaemia, hyperglucosuria, hypertriglyceridemia (with the increase of low density lipoproteins), hyperuricemia and hyperuricuria were observed. These were typical for MS. In the rats with MS it was shown that spontaneous bladder contractions were enforced, with periodical increases in the intravesical pressure up to 7-12 cm H<sub>2</sub>O, while in the control group these contractions didn't get over the point of 4 cm H<sub>2</sub>O. Also in vitro estimation of bladder fragments' contraction showed that the amplitude of spontaneous contractions in resting conditions was higher in the group of rats with MS compared to control group. During the electro-stimulation spontaneous contractions in the muscle fragments of the rats with MS were also registered between those electrically induced. This was not a case in the control group. Autonomic regulation using harmonic analysis of bioimpedance variation, which showed the dominance of regional parasympathetic activity in the rats with MS.

*В.И. Курпатовский, И.С. Мудрая, Е.А. Греков, И.В. Кабанова, С.А. Голованов, В.В. Дрожжева, О.Н. Надточий*  
ФГБУ «НИИ урологии» Минздрава России

**П**од термином «метаболический синдром» (МС) подразумевают комплекс нарушений метаболизма, затрагивающих углеводный и жировой обмен, с развитием ожирения, дислипидемии, инсулинорезистентности вплоть до развития сахарного диабета 2-го типа, атеросклероза, нарушения пуринового обмена. У мужчин этот симптомокомплекс дополняется андрогенным дефицитом, часто приводящим к эректильной дисфункции. Эти изменения повышают риск развития многих заболеваний, в том числе затрагивающих органы мочеполовой системы. Выявлена взаимосвязь МС с развитием мочекаменной болезни, эректильной дисфункции, мужского бесплодия, доброкачественной гиперплазии предстательной железы и дисфункции мочевого пузыря (гиперактивность, недержание мочи) [1].

Данное экспериментальное исследование, проведенное на крысах, посвящено выявлению взаимосвязи экспериментально вызванных метаболических изменений, характерных для МС, с характером нарушений функционального состояния мочевого пузыря и состоянием его вегетативной регуляции.

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Опыты проведены на 20 половозрелых крысах-самцах линии «Август» массой 280-320 г (возраст 8-12 мес.). Индуцирование метаболических нарушений, характерных для МС, вызывали комплексом воздействий, включающих в себя формирование андрогенного дефицита путем билатеральной орхэктомии, высококалорийную диету в течение 3 месяцев с избыточным потреблением насыщенных жиров и углеводов (добавление 20% маргарина к стандартному рациону и 20% фруктозы к питьевой воде), а также стрессорное воздействие (иммобилизационный стресс в течение суток в конце периода наблюдения) (10 крыс). Контрольную группу составили 10 интактных крыс, находящихся на стандартной диете вивария, и, не подвергавшихся каким-либо воздействиям.

Через 3 месяца наблюдения проводили биохимическое исследование крови и мочи для характеристики развившихся метаболических изменений. С этой целью крыс помещали в обменные клетки на сутки для сбора мочи и брали пробы крови из хвостовой вены. Биохимические



параметры крови и мочи определяли на автоматическом анализаторе «ADVIA-1200».

Оценку функционального состояния мочевого пузыря и его вегетативной регуляции проводили с использованием разработанной совместно с НПФ «Биола» комплекса аппаратуры с анализом спектра малых колебаний импеданса по Фурье, в сочетании с регистрацией внутрипузырного давления при опорожненном и наполненном мочевом пузыре [2], а также путем определения сократительной активности полосок, выкроенных из тела мочевого пузыря в стендовой установке *in vitro* [3].

В условиях эфирного наркоза выделяли мочевой пузырь, пунктировали его пластиковым катетером, соединенным через 3-ходовой кран с датчиком давления и инфузионным насосом, и подшивали 2 диагностических электрода к верхушке и вблизи шейки мочевого пузыря. Колебания импеданса, связанные с изменением его тонуса, колебаниями кровотока и с вегетативной иннервацией, регистрировали на персональном компьютере и обрабатывали с помощью специально разработанной программы.

Для оценки сократимости детрузора мочевого пузыря удаляли и выкраивали кольцевые фрагменты из области его тела. Фрагменты помещали в камеру экспериментальной установки с постоянно протекающим оксигенированным термостатируемым (37°C) питательным раствором Рингера (рН 7,4). Исследования проводили в изометрическом режиме, для чего один конец фрагмента фиксировали к неподвижному стержню, а второй - соединяли с механоэлектрическим преобразователем силы (6MX2B), для определения усилия растяжения (тонуса) и силы сокращений в условиях электростимуляции прямоугольными импульсами длительностью 300 мс, частотой 6 в минуту, напряжением на 20% выше порогового.

Статистическую обработку цифровых данных проводили с помощью компьютерной программы "Statistica 6.0", используя непараметрические критерии достоверности разницы результатов для малых выборок.

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Через 3 месяца приема высококалорийной диеты в условиях андрогенного дефицита масса крыс возрастала с  $301 \pm 11$  г до  $389 \pm 32$  г ( $p < 0,05$ ). Крысы опытной серии выпивали большее количество воды, в связи с чем суточный диурез у них возрастал в 2 раза.

Биохимические исследования крови и мочи выявили развитие у крыс опытной серии метаболических нарушений, характерных для МС (табл. 1 и 2). Происходило увеличение концентрации глюкозы в крови с увеличением ее суточной экскреции с мочой, что может свидетельствовать о развитии инсулинорезистентности. Хотя уровень общего холестерина крови достоверно не менялся, происходило достоверное изменение соотношения липопротеинов низкой и высокой плотности в сторону преобладания первых, а также достоверное увеличение триглицеридов крови. Достоверно возрастала концентрация мочевой кислоты в крови и ее экскреция с

мочой. В крови уменьшалась концентрация белка. Хотя активность исследованных нами ферментов в крови достоверно не менялась, их экскреция с мочой достоверно возрастала, в том числе мембраносвязанных ферментов гамма-глутамилтранспептидазы (ГГТ) и щелочной фосфатазы (ЩФ), что может свидетельствовать о существенном повреждении клеток в почке, а, возможно, и в других органах. О выраженном повреждении почек свидетельствует ухудшение их функциональных параметров – снижение клиренса креатинина, уменьшение реабсорбции натрия в почечных канальцах, а также достоверное увеличение протеинурии. Повидимому, именно с повреждением эпителия почечных канальцев связано увеличение экскреции с мочой основных катионов (натрия, кальция, фосфора). Об ухудшении состояния печени может свидетельствовать тенденция к увеличению концентрации общего билирубина крови.

Полученные данные свидетельствовали о выраженных нарушениях

Таблица 1. Биохимические параметры крови в контрольной и опытной группах крыс

| Параметры               | Интактные крысы   | Крысы с МС           |
|-------------------------|-------------------|----------------------|
| Мочевина (мм/л)         | $4,8 \pm 0,2$     | $6,5 \pm 0,2^{**}$   |
| Креатинин (мкм/л)       | $47 \pm 2$        | $76 \pm 4^{***}$     |
| Мочевая к-та (мм/л)     | $0,059 \pm 0,003$ | $0,114 \pm 0,030^*$  |
| Общий белок (г/л)       | $85,4 \pm 0,8$    | $81,3 \pm 0,7^*$     |
| Альбумины (г/л)         | $34,0 \pm 1,4$    | $33,5 \pm 0,6$       |
| Общий билирубин (мм/л)  | $10,7 \pm 0,5$    | $13,1 \pm 0,3^*$     |
| АСТ (МЕ/л)              | $142 \pm 9$       | $156 \pm 9$          |
| АЛТ (МЕ/л)              | $82 \pm 6$        | $65 \pm 5$           |
| ЩФ (МЕ/л)               | $388 \pm 35$      | $248 \pm 7$          |
| ЛДГ (МЕ/л)              | $1445 \pm 158$    | $1947 \pm 215$       |
| Глюкоза (мм/л)          | $7,03 \pm 0,17$   | $7,85 \pm 0,19^*$    |
| Общий холестерин (мм/л) | $2,06 \pm 0,09$   | $1,72 \pm 0,12$      |
| ЛПНП (мм/л)             | $0,32 \pm 0,02$   | $0,31 \pm 0,05$      |
| ЛПВП (мм/л)             | $0,49 \pm 0,04$   | $0,42 \pm 0,02$      |
| ЛПНП/ЛПВП               | $0,65 \pm 0,03$   | $0,74 \pm 0,02^*$    |
| Триглицериды (мм/л)     | $0,39 \pm 0,03$   | $1,08 \pm 0,21^{**}$ |

\* -  $p < 0,05$ ; \*\* -  $p < 0,01$ ; \*\*\* -  $p < 0,001$

**Таблица 2. Суточная экскреция с мочой некоторых метаболитов и показатели функции почек крыс в контрольной и опытной группах**

| Параметры                      | Интактные крысы | Крысы с МС    |
|--------------------------------|-----------------|---------------|
| Диурез (мл/сутки)              | 14±2            | 29±3**        |
| Мочевина (мм/сут.)             | 9,66±1,18       | 11,36±0,61    |
| Креатинин (мкм/сут.)           | 0,09±0,01       | 0,156±0,07*** |
| Na+(мэкв/сут.)                 | 0,48±0,02       | 0,62±0,01**   |
| Ca2+(мэкв/сут.)                | 0,038±0,004     | 0,052±0,006*  |
| P2+(мэкв/сут.)                 | 0,34±0,05       | 0,74±0,01***  |
| Мочевая к-та (мм/сут.)         | 0,019±0,003     | 0,034±0,001** |
| АСТ (МЕ/сут.)                  | 0,071±0,005     | 1,04±0,48*    |
| АЛТ (МЕ/сут.)                  | 0,022±0,004     | 0,38±0,13*    |
| ЩФ (МЕ/сут.)                   | 1,29±0,35       | 3,98±0,20**   |
| ГГТ (МЕ/сут.)                  | 5,40±1,73       | 9,99±0,14*    |
| ЛДГ (МЕ/сут.)                  | 0,26±0,01       | 0,88±0,14**   |
| Глюкоза (мм/сут.)              | 0,010±0,001     | 0,017±0,001*  |
| Белок (мг/сут.)                | 8,68±0,89       | 17,92±1,33*** |
| Клиренс креатинина (мл/мин/кг) | 4,58±0,54       | 3,16±0,23*    |
| Реабсорбция натрия (%)         | 99,85±0,05      | 99,61±0,03*   |
| Реабсорбция кальция (%)        | 99,14±0,11      | 99,36±0,04    |

\* -  $p < 0,05$ ; \*\* -  $p < 0,01$ ; \*\*\* -  $p < 0,001$

обмена углеводов, липидов, пуринов и белков у крыс опытной группы, схожих с метаболическими проявлениями МС у людей. Ухудшение показателей, характеризующих функциональное состояние почек и печени, соответствует данным ряда исследований, выявивших гистологические признаки повреждения печени (жировая дистрофия, воспаление, склероз, очаги некроза) и почек (склероз клубочков, очаги некроза, интерстициальный фиброз) у крыс, находящихся на высококалорийной диете с повышенным содержанием углеводов и жиров [4-8].

Оценка функционального состояния мочевого пузыря и его вегетативной регуляции методом импедансометрии выявила существенные отклонения всех показателей у крыс с индуцированным МС по сравнению с интактными животными. У крыс опытной серии, как и у интактных крыс, наблюдались спонтанные колебания импеданса, связанные с изменением его тонуса. Подобную ритмическую активность гладкомышечных клеток мочевого пузыря с циклическими колебаниями их электрического потенциала и тонуса выявляли

другими электрофизиологическими методами [9-11]. По мнению ряда авторов, спонтанная ритмическая электрическая активность является универсальным механизмом регуляции тонуса гладкомышечных клеток висцеральных органов [12, 13], в том числе и органов мочеполовой системы.

При опорожненном мочевом пузыре спонтанные колебания тонуса не вызывали изменения внутрипузырного давления, которое составляло 1-4 см. вод. ст. При наполнении мочевого пузыря физиологическим раствором до максимальной емкости

(0,8-1,0 мл) внутрипузырное давление возрастало до 28-39 см. вод. ст. При этом спонтанные колебания импеданса у крыс с индуцированным МС были более высокими по амплитуде и сопровождалось совпадающими по фазе выраженными колебаниями внутрипузырного давления, составляющими 7-12 см. вод. ст., тогда как у контрольных крыс колебания внутрипузырного давления не превышали 3-4 см. вод. ст. (рис. 1).

Увеличение спонтанной сократительной активности детрузора было подтверждено в экспериментах по исследованию сократимости полосок, выкроенных из мочевого пузыря, в стендовой установке. При выключенной электростимуляции наблюдалось периодическое сокращение полосок мочевого пузыря крыс с МС, сопоставимое по амплитуде с сокращениями, вызванными электрическими импульсами (рис. 2), тогда как в контрольных опытах спонтанные колебания напряжения полосок были значительно меньшей амплитуды. Более того, в условиях постоянной электростимуляции в опытной серии также наблюдались самостоятельные сокращения между сокращениями, вызванными электрическими импульсами, чего не происходило в контрольной группе. Такие результаты подразумевают наличие спонтанной пейсмейкерной активности в исследуемых фрагментах мочевого пузыря, значительно более выраженной у крыс с МС, которая не подавляется экзогенной стимуляцией.

Миогенный тонус мочевого пузыря обеспечивается мышечными клетками его стенки, а также регуляторными влияниями автономной

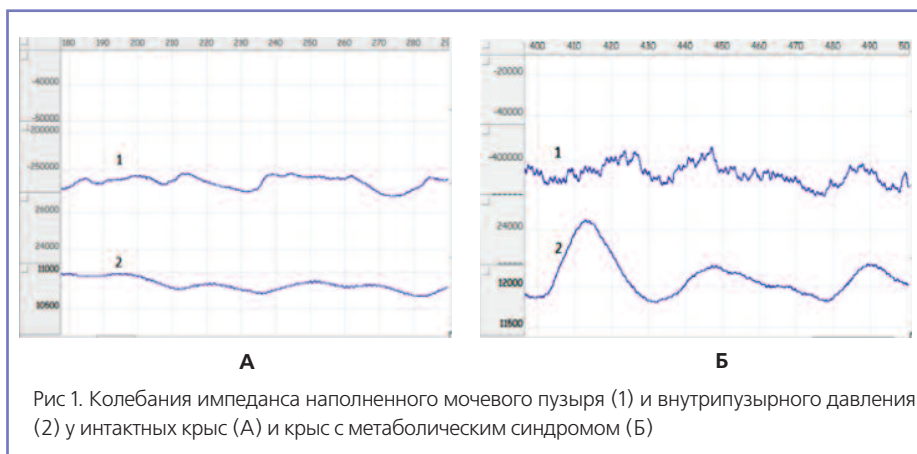


Рис 1. Колебания импеданса наполненного мочевого пузыря (1) и внутрипузырного давления (2) у интактных крыс (А) и крыс с метаболическим синдромом (Б)

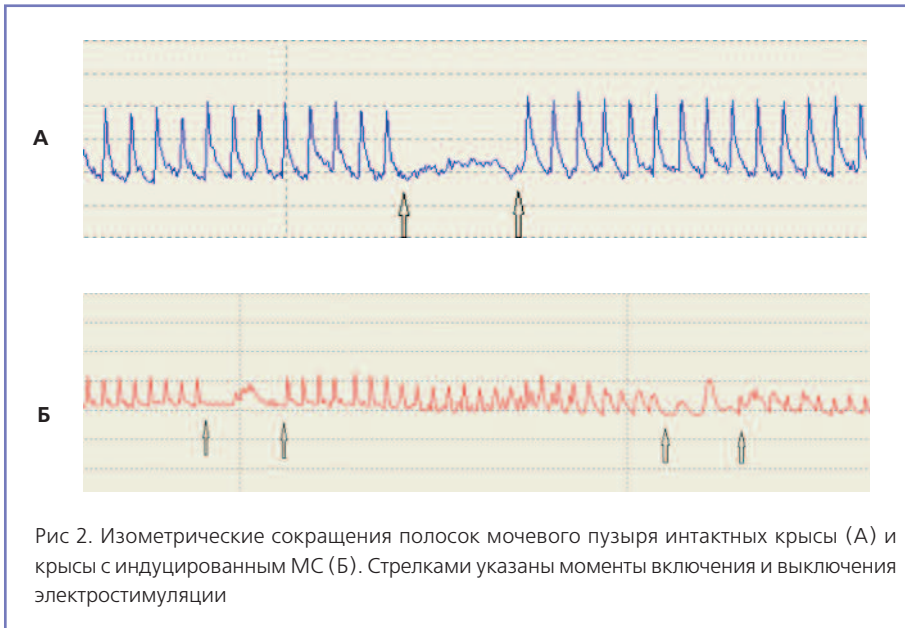


Рис 2. Изометрические сокращения полосок мочевого пузыря интактных крысы (А) и крысы с индуцированным МС (Б). Стрелками указаны моменты включения и выключения электростимуляции

нервной системы. Гармонический анализ спектра микровариаций импеданса мочевого пузыря позволил выявить участие симпатического и парасимпатического отделов вегетативной нервной системы в регуляции тонуса. При МС, как и у нормальных крыс, импедансные спектры содержали низкочастотный пик Майера M1 (0.2 Гц), респираторный пик R1 на частоте дыхания, кардиальный пик C1 на частоте сердцебиения, а также дополнительные пики, представляющие собой гармоники вышеуказанных пиков меньшей амплитуды (рис. 3). В соответствии с современными представлениями принимали, что пики M1 и C1 отражают, соответственно, уровень регионарных симпатических влияний и состояние кровообращения в исследуемом органе [14, 15], в то время как природа респираторных колебаний биоимпеданса, представленных пиком R1, по данным наших иссле-

дований, отражает активность регионарных парасимпатических влияний [16].

Анализ частотного спектра малых колебаний биоимпеданса, связанных с состоянием тонуса сосудов и активностью вегетативной иннервации мочевого пузыря, выявил значительное изменение соотношения активности симпатического и парасимпатического звеньев у крыс с индуцированным МС. При физиологическом наполнении мочевого пузыря у интактных крыс пик M1, характеризующий выраженность симпатических влияний, преобладал над пиком R1, связанным, по нашим данным, с активностью парасимпатического звена регуляции (рис. 3, табл. 3). В связи с ритмическим изменением тонуса мочевого пузыря абсолютные значения пика Майера M1 и респираторного пика R1 сильно варьировали, но их отношение (M1/R1) сохранялось относительно

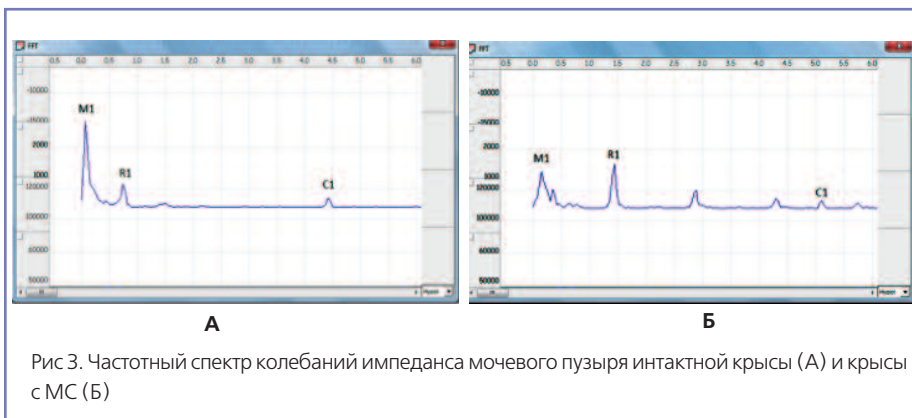


Рис 3. Частотный спектр колебаний импеданса мочевого пузыря интактной крысы (А) и крысы с МС (Б)

стабильным. При наполнении мочевого пузыря до физиологического объема в обеих сериях происходило относительное возрастание отношения M1/R (табл. 3)1, а после частичного его опорожнения наблюдалась обратная тенденция, но при этом сохранялось преобладание активности парасимпатического звена регуляции. Кардиальный пик C1, характеризующий состояние кровоснабжения стенки мочевого пузыря при его наполнении, в обеих сериях достоверно уменьшался, но значительно более выраженные изменения происходили в опытной серии.

Полученные результаты свидетельствуют об усилении ритмических колебаний тонуса мочевого пузыря у крыс с индуцированным МС, которые становятся настолько выраженными, что приводят к периодическим подъемам давления в наполненном мочевом пузыре. Эти колебания возникают за счет некоординированных сокращений разрозненных групп гладкомышечных клеток, индуцированных отдельными субпопуляциями клеток, способных генерировать спонтанные потенциалы действия (пейсмейкерные клетки). В мочевом пузыре этим свойством обладают так называемые «атипичные» гладкомышечные клетки, отличающиеся по морфологии от «типичных» лейомиоцитов, а также интерстициальные клетки, подобные клеткам Кахала (английская аббревиатура – ICC-LC), также имеющие специфическое строение [17-21]. Оба типа пейсмейкерных клеток иерархически взаимодействуют между собой, а также координируются нервной системой [19, 22]. Генерируемый этими клетками потенциал действия распространяется на окружающие гладкомышечные клетки, вызывая их сокращение.

Усиление спонтанной сократительной активности мочевого пузыря у крыс с МС, выявленное в наших опытах, может быть обусловлено рядом причин, в частности, увеличением активности пейсмейкерных клеток, увеличением их количества, а также повышением возбудимости «типичных» гладкомышечных клеток, что приводит к охвату возбуждением большего количества клеток вокруг пейсмейкерной зоны. ■



Таблица 3. Функциональные показатели мочевого пузыря по данным импедансной цистографии *in situ* и изолированных фрагментов *in vitro* у intactных крыс и животных с МС

| Исследуемые параметры                                       | Intactные крысы              |                           | Крысы с МС                   |                           |
|---|------------------------------|---------------------------|------------------------------|---------------------------|
|   | Физиологическая емкость м.п. | Максимальная емкость м.п. | Физиологическая емкость м.п. | Максимальная емкость м.п. |
| <b>Опыты <i>in vitro</i></b>                                |                              |                           |                              |                           |
| Среднее детрузорное давление (см. вод. ст.)                 | 2±1                          | 33±2                      | 2±1                          | 34±2                      |
| Амплитуда колебаний внутрипузырного давления (см. вод. ст.) | 1-4                          | 3-4                       | 2-5                          | 7-12*                     |
| Амплитуда колебаний базового импеданса (МОм)                | 18-48                        | 24-60                     | 29-67                        | 119-294***                |
| Кардиальный пик (МОм)                                       | 106.6±9.4                    | 69.8±3.1                  | 108.7±7.7                    | 18.0±1.0***               |
| Симпато-вагусный баланс м.п. (M1/R1)                        | 3,03±0,41                    | 3,22±0,34                 | 0,89±0,24**                  | 1,98±0,18*                |
| <b>Опыты <i>in vitro</i></b>                                |                              |                           |                              |                           |
| Амплитуда ритмичных сокращений (мН/мм <sup>2</sup> )        | 1,53±0,56                    |                           | 1,02±0,17                    |                           |
| Амплитуда самопроизвольных сокращений (мН/мм <sup>2</sup> ) | 0,15±0,04                    |                           | 0,31±0,05*                   |                           |

\* - p &lt; 0,05; \*\* - p &lt; 0,01; \*\*\* - p &lt; 0,001

Усиление пейсмейкерной активности может быть связано с выявленными изменениями в системе вегетативной регуляции сократительной активности мочевого пузыря, а именно с преобладанием парасимпатического компонента над симпатическим звеном регуляции. Выявлено [21, 23], что холинэргическая стимуляция сокращений детрузора карбахолином реализовывалась через активизацию как атипичных гладкомышечных клеток, так и ICC-LC, причем в ICC-LC эффект опосредовался через активацию M3-холинорецепторов. По данным [24], при стимуляции тазового нерва крысы предварительное введение как атропина, так и ингибитора функции ICC-LC (иматаниба мезилата), приводило к снижению сокращений мочевого пузыря дозо-зависимым образом. Иमतаниба мезилат в опытах *in vitro* подавлял амплитуду и частоту сокращений фрагментов мочевого пузыря, индуцированных карбахо-

лином (агонистом холинорецепторов) [25]. Эти данные в сочетании с данными флуоресцентной микроскопии со специфическими антителами, выявившими тесную взаимосвязь ICC-LC с холинэргическими нервными волокнами [21, 22], свидетельствуют, что ICC-LC играют роль посредника в передаче холинэргических сигналов на гладкомышечные клетки.

Таким образом, в использованной нами экспериментальной модели МС развивающиеся метаболические сдвиги в организме каким-то образом приводят к активации парасимпатической активности нейрогенной регуляции мочевого пузыря, отвечающей за сокращения детрузора, с соответствующим уменьшением функциональной значимости симпатического звена, опосредующего накопительную функцию этого органа. Относительное преобладание холинэргической стимуляции мочевого пузыря сопровождается усилением

его спонтанной ритмической сократительной активности, вызывающей значительные колебания внутрипузырного давления, возможно, за счет активации или увеличения количества клеток, обладающих пейсмейкерной активностью («атипичных» гладкомышечных клеток и ICC-LC) с вовлечением в сокращение большего количества лейомиоцитов, а возможно, за счет синхронизации сокращений разрозненных клеточных групп. Клинически такое состояние может проявляться в учащенных позывах на мочеиспускание, императивных позывах, а при слабости сфинктера мочевого пузыря - в эпизодах недержания мочи, что соответствует симптомокомплексу гиперактивности мочевого пузыря.

Выявленная взаимосвязь между изменениями, характерными для МС и дисфункцией мочевого пузыря, может быть полезной в разработке методов лечения расстройств мочеиспускания при данной патологии. ■

**Ключевые слова:** метаболический синдром, гиперактивность мочевого пузыря, вегетативная регуляция

**Key words:** metabolic syndrome, bladder hyperactivity, sympatho-parasympathetic regulation.

## ЛИТЕРАТУРА

- Gorbachisky I, Akpinar H, Assimos DG. Metabolic syndrome and urological diseases. // Rev. Urol. 2010. Vol. 12, N 4. P. 157-180.
- Мудрая И.С., Ибрагимов А.Р., Кирпатовский В.И., Ревенко С.В., Нестеров А.В., Гаврилов И.Ю. Оценка функционального состояния мочевого пузыря крыс методом Фурье-импедансной цистометрии. // Экспер. и клинич. урология. 2010. № 3. С. 21-27.
- Кирпатовский В.И., Кудрявцев Ю.В., Мудрая И.С., Белик С.М., Хромов Р.А.. Гетерогенность морфологических и функциональных изменений разных отделов мочевого пузыря крыс при инфравезикальной обструкции мочевых путей. // Бюлл. экспер. биол. мед. 2009. Т. 147. № 1. С. 108-112.
- Vazquez-Prieto MA, Gonzalez RE, Renna NP, Galmarini CR, Miatello RM. Aqueous garlic extracts prevent oxidative stress and vascular remodeling in an experimental model of metabolic syndrome. // J Agric Food Chem. 2010. Vol. 58, N 11. P. 630-635.
- Kong X, Zhang DY, Wu H.B, Li FX. Losartan and pioglitazone ameliorate nephroathy in experimental metabolic syndrome rats. // Biol Pharm Bull. 2011. Vol. 34, N 5. P. 693-699.
- Vila L, Rebollo A, Adalsteisson GS, Alegre TM, Merlos M, Roglans N, Laguna JC. Reduction of liver fructokinase expression and improved hepatic inflammation and metabolism in liquid fructose-fed rats after atorvastatin treatment. // Toxicol Appl Pharmacol. 2011. Vol. 251, N 1. P. 32-40.
- Panchal SK, Poudyal H, Iyer A, Nazer R, Alam A, Diwan V, Kauter K, Sernia C, Campbell F, Ward L, Gobe G, Fenning A, Brown L. High-carbohydrate high-fat diet-induced metabolic syndrome and cardiovascular remodeling in rats. // J Cardiovasc Pharmacol. 2011. Vol. 57, N 1. P. 51-64.
- Dhibi L, Brahmi F, Mnari A, Houas Z, Charg I, Bchir L, Gazzah N, Alsaif MA, Hammami M. The intake of high fat diet with different trans-fatty acids levels differentially induces oxidative stress and non-alcoholic fatty liver disease (NAPLD) in rats. // Nutr Metab. 2011. Vol.8, N 1. P. 65.
- Hashitani H, Fukuta H, Takano H, Klemm M, Suzuki H. Origin and propagation of spontaneous excitation in smooth muscle of guinea pig urinary bladder. // J Physiol. 2001. Vol. 530. P. 273-286.
- Gillespie JL. The autonomous bladder: a view of the origin of bladder overactivity and sensory urge. // BJU Int. 2004. Vol. 93. P. 478-483.
- Almasri AM, Ratz PH, Bhatia H, Klausner AP, Speich JE. Rhythmic contraction generates adjustable passive stiffness in rabbit detrusor. // J Appl Physiol. 2010. Vol. 108. P. 544-553.
- Бурсиан А.В. Пейсмейкеры висцеральной системы. // Усп. Физиол. Наук. 2008. Т. 39. № 4. С. 3-13.
- Thornbury KD, Hollywood MA, McHale NG, Sergeant GP. Cajal Beyond the gut: interstitial cells in the urinary system – towards general regulatory mechanisms of smooth muscle contractility. // Acta Gastroenterol Belg. 2011. Vol. 74, N 4. P. 536-542.
- Нестеров А.В., Гаврилов И.Ю., Селектор Л.Я. и др. Фурье-анализ биоимпеданса пальца человека. // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. // Бюлл. экспер. биол. мед. 2010. Т. 150, № 7. С. 31-37.
- Julien C. The enigma of Mayer waves: Facts and models // Cardiovasc Res. 2006. Vol. 70, N 1. P. 12–21.
- Кирпатовский В.И., Мудрая И.С., Ревенко С.В., Нестеров А.В., Гаврилов И.Ю., Хромов Р.А., Баблюмян А.Ю. Оценка интрамурального кровотока и нейрогенной регуляции в интактном и гипертрофированном мочевом пузыре крыс с помощью гармонического анализа биоимпеданса. // Бюлл. экспер. биол. мед. 2012 г. Т. 153, № 4. С. 422-427.
- Кирпатовский В.И., Фролова Е.В., Надточий О.Н. Спонтанная ритмическая активность органов мочевой системы: роль интерстициальных клеток, биологическая значимость, патофизиологические аспекты. // Экспер. и клинич. урология, 2012. № 2. С.70-77
- Shafik A, El-Sibai O, Shafik AA, Shafuk I. Identification of interstitial cells of Cajal in human urinary bladder: Concept of vesical pacemaker. // Urology. 2004. Vol. 64, N 4. P. 809-813.
- 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.
- Hashitani H, Lang RJ. Function of ICC-like cells in the urinary tract and male genital organs. // J Cell Mol Med. 2010. Vol. 14, N 6A. P. 1199-1211.
- McCloskey KD. Interstitial cells of Cajal in the urinary tract. // Handb Exp Pharmacol. 2011. Vol. 202. P. 233-254.
- Davidson RA, McCloskey KD. Morphology and localization of interstitial cells in the guinea pig bladder: structural relationship with smooth muscle and neurons. // J Urol. 2005. Vol. 173. P. 1385-1390.
- Johnston L, Carson C, Lyons AD, Davidson RA, McCloskey KD. Cholinergic-induced Ca<sup>2+</sup> signaling in interstitial cells of Cajal from the guinea pig bladder. // Amer J Physiol, Renal Physiol. 2008. Vol. 294, N 3. P. F645-F655.
- Min Y, He P, Wang Q, Jin X, Song B, Li L. The effect of c-kit blocker glivac on the contractile response of urinary bladder. // J Surg Res. 2011. Vol. 171, N 2. P. 193-199.
- Vahabi B, McKay NG, Lawson K, Sellers DJ. The role of c-kit positive interstitial cells in mediating phasic contractions of bladder strips from streptozotocin-induced diabetic rats. // BJU Int. 2011. Vol. 107, N 9. P. 1480-1487.

# Моделирование канцерогенеза предстательной железы

## Model of prostate cancerogenesis

V. G. Bespalov, Ya. G. Murazov,  
A. A. Kuzhanov, A. V. Panchenko,  
O. F. Chepik

Two new modifications of a combined two-phasic model of the prostate carcinogenesis are developed. Experiments were carried out in 86 Wistar male rats. At the first variant the rats were subjected to surgical castration, single intraperitoneal administration of the prolonged testosterone drug Omnadren at a dose of 833 mg/kg of body weight, and single intravenous injection of a carcinogen methylNitrosourea at a dose of 833 mg/kg of body weight and then the rats were administered intraperitoneal injection of omnadren at promoting doses of 16.7 mg/kg of body weight within 60 days 2 times a week and within 42 weeks once a week. As a result the rats were simultaneously developed with high incidence and multiplicity the prostate precancerous changes such as high-grade and low-grade prostatic intraepithelial neoplasia of flat, tufting, micropapillary, and cribriform patterns and also the localized, locally advanced, and metastatic prostate cancer with high Gleason grade. The overall incidences of the prostatic intraepithelial neoplasia and prostate cancer were 76.5% and 64.7%, correspondingly. In the second variant the rats were subjected to temporary pharmacological with Ciproterone acetate and then were administered Omnadren and methylNitrosourea as well as in the first variant but the promotion by Omnadren spent only within 60 days. As a result the rats were developed with high incidence and multiplicity only prostatic intraepithelial neoplasia with the 75% overall incidence. The developed models are recommended for preclinical testing of preparations potentially useful for the primary and secondary prostate cancer chemoprevention.

В.Г. Беспалов, Я.Г. Муразов, А.А. Кузханов, А.В. Панченко,  
О.Ф. Чепик

ФГБУ "НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова" Минздрава России,  
Санкт-Петербург

**В** системе профилактики рака предстательной железы (РПЖ) перспективным направлением является химиопрофилактика – предупреждение РПЖ с помощью длительного применения лекарственных препаратов или природных средств [1, 2]. Для поиска новых химиопрофилактических средств, а также изучения механизмов канцерогенеза и антиканцерогенеза предстательной железы (ПЖ), важная роль принадлежит экспериментальным моделям канцерогенеза на животных. Основная задача, которая стоит перед исследователем, – воспроизвести все этапы канцерогенеза ПЖ, характерные для человека: предраковые изменения (простатическая интраэпителиальная неоплазия, ПИН), локализованный, местно-распространенный и метастатический РПЖ.

По способу моделирования существующие модели канцерогенеза ПЖ на грызунах можно разделить на 5 групп: 1) гетеротрансплантанные (ксенографты) и гомотрансплантанные; 2) трансгенные; 3) гормон-индуцированные; 4) индуцированные простат-специфическим канцерогеном; 5) комбинированные (сочетанное введение канцерогена и гормональных средств) [3, 4]. Наиболее близкими к патологии ПЖ у человека являются комбинированные модели с сочетанным введением различных канцерогенов и препаратов тестостерона, который выступает в роли промотора предрака и рака, стимулируя пролиферацию клеток ПЖ [5, 6]. Однако в описанных в литературе моделях не удается одновременно полу-

чить достаточную для анализа частоту всех процессов канцерогенеза ПЖ. У животных преобладает только ПИН или только РПЖ, как правило, нет метастазов, к тому же показатели развития ПИН и РПЖ при комбинированном моделировании весьма переменчивы [7]. В связи с этим, целью нашего исследования стала разработка и количественное описание собственных оригинальных модификаций комбинированных моделей канцерогенеза ПЖ.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Эксперимент проведен на 86 половозрелых крысах-самцах Вистар с начальной массой 150–170 г, полученных из питомника "Рапполово" РАН (Ленинградская область). Крысы содержались в отдельной комнате в полипропиленовых клетках в условиях автоматически регулируемого искусственного освещения (12 часов - свет, 12 часов - темнота), при температуре воздуха в комнате 20–23°C, относительной влажности воздуха – 54–58%, получали стандартный полнорационный брикетированный комбикорм производства компании "Лабораторкорм" (Москва, Россия) и питьевую водопроводную воду без ограничений.

Перед началом эксперимента животные были рандомизированы и разделены на 3 группы. *Первая группа* (n=38) – индукция канцерогенеза ПЖ с использованием хирургического метода кастрации. Крысам была выполнена хирургическая кастрация, через 21 день после которой животным ввели однократно внутривентриально



продолженный препарат смеси эфиров тестостерона (Омнадрен 250, "Jelfa", Польша) в дозе 833 мг/кг массы тела, исходя из расчета – 100 мг/кг тестостерона пропионата – самого "короткоживущего" эфира тестостерона. Спустя 3 дня крысам под эфирным наркозом ввели однократно внутривенно через хвостовую вену N-метил-N-нитрозомочевину (МНМ) (Sigma-Aldrich, США, Германия) в дозе 50 мг/кг, растворенную в стерильном физиологическом растворе. Через 7 дней после инъекции МНМ начато введение омнадрена внутривенно в дозе 16,7 мг/кг, исходя из расчета – 2 мг/кг тестостерона пропионата, который вводили в течение 60 дней с промежутками между инъекциями по 3 дня (всего 15 инъекций). После этого омнадрен вводили внутривенно в дозе 16,7 мг/кг 1 раз в неделю до конца эксперимента – в течение 42 недель. *Вторая группа* (n=24) – индукция канцерогенеза ПЖ с использованием фармакологической кастрации ципротерона ацетатом. Крысам вводили ежедневно внутривенно ципротерона ацетат (Андрокур® Депо, "Schering AG", Германия) в дозе 50 мг/кг массы тела в течение 21 дня. Затем крысам, так же как и в первой группе, вводили омнадрен и МНМ однократно и омнадрен – 15 инъекций, после чего за животными наблюдали до конца эксперимента без дополнительных воздействий. *Третья группа* (n=24) – интактный контроль: крысы не подвергались никаким воздействиям. За крысами 1-й и 2-й групп наблюдали соответственно в течение 55 и 62 недель, после чего оставшихся в живых животных забивали. В интактном контроле половину оставшихся в живых крыс забивали через 55 недель, другую половину – через 62 недели от начала эксперимента. Забой животных осуществляли парами хлороформа.

По окончании эксперимента, а также у забитых в терминальном состоянии и павших до этого крыс, проводилась полная аутопсия. ПЖ у животных забиралась в виде комплекса дорсолатерального отдела и вентральных долей ПЖ, отдельно забирались семенные пузырьки с тесно прилежащими к ним передними долями ПЖ. У всех крыс ПЖ, независимо от макроскопических изменений, брали для гистологического ис-

следования. Фиксацию тканей и их гистологическую обработку проводили стандартными методами. Готовили серийные срезы всех долей ПЖ с шагом микротома 500 мкм. Диагноз РПЖ ставился с учетом степени дифференцировки по индексу Глисона. Диагноз ПИН ставился в том случае, если в препаратах обнаруживали распространенные структурные изменения: множественные или хотя бы единичные очаги (скопления) ацинусов с наличием ПИН. В группах рассчитывали показатели частоты и множественности РПЖ и ПИН. В случае выявления метастазов диагноз подтверждали гистологически. Расчет всех статистических показателей производился по отношению к эффективному числу крыс, то есть дожившим до выявления первого случая ПИН или РПЖ. Результаты экспериментов подвергали статистической обработке на персональном компьютере с помощью программ EXCEL и STATISTICA. Для статистического анализа показателей частоты ПИН и РПЖ использовали тест  $\chi^2$  и точный метод Фишера, множественности – критерий t (Стьюдента).

## РЕЗУЛЬТАТЫ

В группе интактного контроля (3-я группа) из 24 животных 2 (8,3%) погибли от пневмонии, остальные дожили до окончания эксперимента. У всех крыс на аутопсии ПЖ выглядела нормально без видимых макроскопических изменений. В отличие от человека, ПЖ крысы состоит не только из отдела, охватывающего уретру и называемого дорсолатеральным, но имеет еще две вентральные и две передних доли (рис. 1). При морфологическом анализе у крыс из группы интактного контроля дорсолатеральный отдел, вентральные и передние доли ПЖ соответствовали норме (рис. 2), описанной в литературе [8]; не было выявлено ни одного случая ПИН или РПЖ; это согласуется с данными о том, что большинство линий крыс, в том числе крысы-самцы линии Вистар, отличается низкой частотой спонтанных опухолей ПЖ [9].

В 1-й и 2-й группах погибли или были забиты в терминальном состоянии соответственно 22 (64,7%) из

34 крыс и 11 (55%) из 20 крыс. Большинство причин смерти животных было связано с развитием у них злокачественных новообразований. При этом из-за неспецифического действия канцерогена МНМ у крыс развивались не только опухоли ПЖ, но и опухоли других локализаций, наиболее часто выявляли злокачественные лимфомы.

Показатели частоты и множественности ПИН и РПЖ в группах крыс, подвергнутых воздействию кастрации, МНМ и тестостерона, приведены в таблице 1. ПИН обнаружена у большинства крыс, общая частота ПИН в 1-й и 2-й группах составила соответственно 76,5 и 75%, ПИН обнаруживалась во всех трех отделах ПЖ, но чаще – в дорсолатеральном отделе, причем частота крыс с ПИН более чем в 1 отделе ПЖ составила в обеих группах около 60% (табл. 1). В большинстве случаев у крыс с диагнозом ПИН наблюдали распространенные структурные изменения ткани отделов ПЖ, скопления ацинусов с ПИН в очаги, чаще всего – множественные, в нескольких отделах ПЖ. Как правило, при выявлении распространенной ПИН у крыс в отделах ПЖ была одновременно ПИН тяжелой и легкой степени. Наиболее часто ПИН была представлена пучкообразной формой, реже – микрососочковой и крибриформной формами; при выявлении единичных очагов ПИН

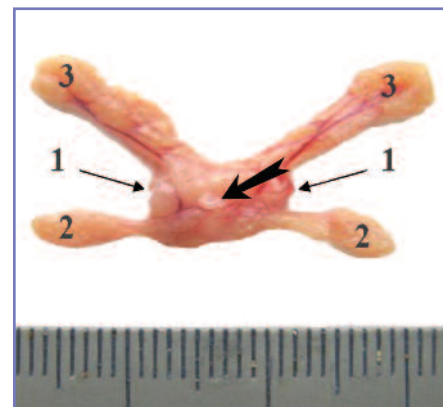


Рис. 1. Макроскопический вид нормальной ПЖ крысы. 1 – дорсолатеральный отдел, 2 – вентральный отдел в виде двух вентральных долей, 3 – передний отдел в виде двух передних долей, прилежащих к семенным пузырькам. Белой стрелкой обозначена простатическая часть уретры

Таблица 1. Показатели развития ПИН и РПЖ в группах крыс, подвергнутых воздействию хирургической или фармакологической кастрации, МНМ и омнадрена

| ПОКАЗАТЕЛЬ   | 1-я группа:<br>хирургическая<br>кастрация →<br>омнадрен → МНМ →<br>омнадрен до конца<br>опыта | 2-я группа:<br>фармакологическая<br>кастрация →<br>омнадрен → МНМ →<br>омнадрен 60 дней |
|--|---|---|
| Число эффективных крыс                                     | 34  | 20  |
| День выявления первого случая<br>ПИН / РПЖ                 | 244 / 302   | 134/435   |
| Общая частота ПИН / РПЖ                                    | 26 (76,5%)/22 (64,7%)   | 15 (75%)/8 (40%)*   |
| Частота ПИН / РПЖ в<br>дорсолатеральном отделе             | 24 (70,6%)/20 (58,8%)   | 13 (65%)/8 (40%)  |
| Частота ПИН / РПЖ<br>в вентральном отделе                  | 16 (47,1%)/2 (5,9%)   | 12 (60%)/1 (5%)   |
| Частота ПИН / РПЖ<br>в переднем отделе                     | 12 (35,3%)/10 (29,4%)   | 11 (55%)/0**  |
| Частота метастатического РПЖ                               | 11 (32,4%)  | 1 (5%)*   |
| Количество выявленных случаев<br>ПИН / РПЖ                 | 52/38   | 36 / 9  |
| Частота ПИН / РПЖ в 2 или<br>3 отделах ПЖ                  | 19 (55,9%)/11 (32,4%)   | 12 (60%)/1 (5%)*  |
| Множественность ПИН / РПЖ<br>на крысу из группы            | 1,53 ± 0,19/1,12 ± 0,18   | 1,80 ± 0,29/0,45 ± 0,14**   |
| Множественность ПИН / РПЖ<br>на крысу-носителя ПИН или РПЖ | 2,0 ± 0,15/1,73 ± 0,18  | 2,4 ± 0,21/1,12 ± 0,12**  |

Частота ПИН / РПЖ – абсолютное количество крыс с патологией (%)

Множественность ПИН / РПЖ рассчитывалась по отношению ко всем крысам в группе и по отношению к носителям, у которых была выявлена данная патология,  $M \pm m$

Разница со 1-й группой статистически достоверна: \* –  $p < 0,05$ ; \*\* –  $p < 0,01$

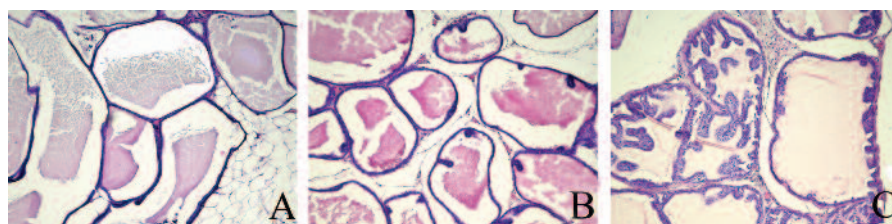


Рис. 2. Нормальная гистологическая структура ПЖ крысы: А – вентральная доля; В – дорсолатеральный отдел; С – передняя доля. Гематоксилин/эозин, ×270

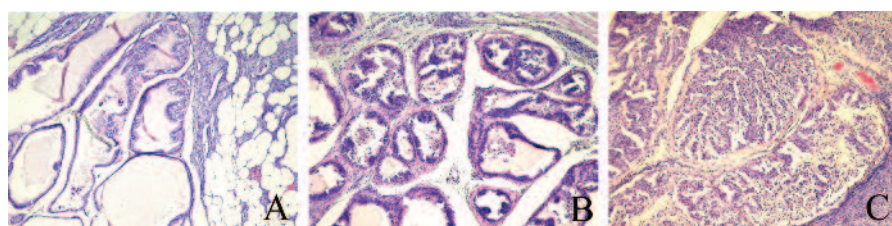


Рис. 3. ПИН: А – ПИН плоская, пучкообразная и микрососочковая вентральной доли; В – ПИН пучкообразная и микрососочковая дорсолатерального отдела; С – ПИН кривриформная передней доли. Гематоксилин/эозин, ×270

была обычно плоской и пучкообразной; при обширном поражении ткани ПЖ ПИН наблюдали все ее формы: плоскую, пучкообразную, микрососочковую и кривриформную (рис. 3). Показатели частоты и множественности ПИН в 1-й группе были несколько меньше, чем во 2-й группе, однако статистически достоверной разницы между группами ни по одному параметру не было (таблица). Однако в 1-й группе, по сравнению со 2-й группой, участки ПИН в ткани всех отделов ПЖ были более обширными, преобладала ПИН тяжелой степени, чаще была микрососочковая и кривриформная формы ПИН.

Если первые случаи ПИН в 1-й и 2-й группах были обнаружены через 244 и 134 дня от начала эксперимента, то первые случаи РПЖ – существенно позже: через 302 и 435 дней, соответственно. С наибольшей частотой и множественностью РПЖ были диагностированы в 1-й группе: общая частота РПЖ составила 64,7%, причем в большинстве случаев опухоли выявлялись уже при макроскопическом обследовании в виде локализованных или местнораспространенных новообразований, чаще всего рак развивался в дорсолатеральном отделе, реже – в передних долях, в единичных случаях – в вентральных долях, иногда рак, исходящий из дорсолатерального отдела, прорастал в вентральные доли и семенные пузырьки с передними долями (рис. 4); у 32,4% крыс рак диагностирован одновременно в 2-х или 3-х отделах ПЖ; у 32,4% – рак ПЖ был метастатическим (табл. 1). В 1-й группе многие крысы с РПЖ имели выраженные симптомы нижних мочевых путей. Таких крыс забивали в терминальном состоянии. Наиболее частым при аутопсии крыс с симптомами нижних мочевых путей было опухолевое поражение дорсолатерального отдела ПЖ с прорастанием в другие доли ПЖ и семенные пузырьки, мочевой пузырь был растянут и переполнен, с признаками гематурии (рис. 5). По гистологическому типу все выявленные случаи РПЖ были аденокарциномами, в основном, низкой степени дифференцировки с высоким индексом по шкале Глисона: 7–10 баллов (рис. 6).



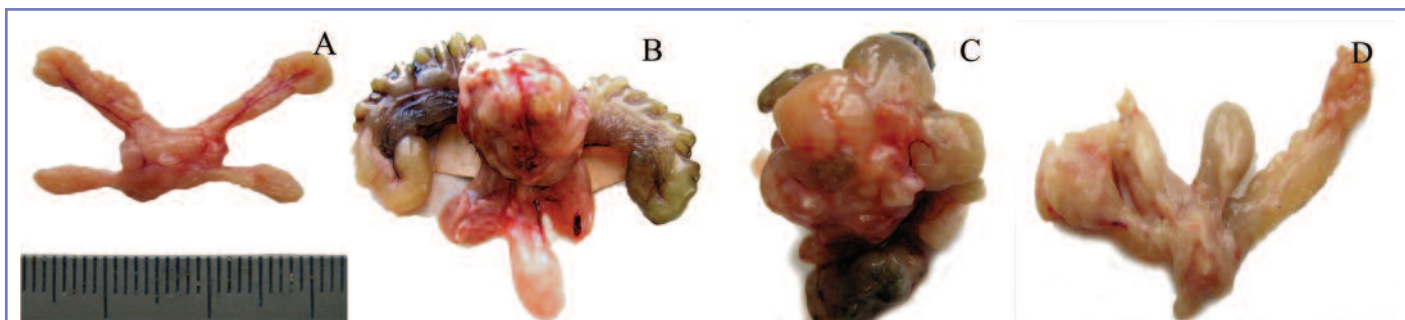


Рис. 4. Рак простаты, макроскопический вид. А – нормальная ПЖ; В – рак дорсолатерального отдела; С – рак, поражающий все отделы; D – рак передней доли



Рис. 5. Макроскопический вид крысы на вскрытии. Рак дорсолатерального отдела простаты с прорастанием всех долей ПЖ и семенных пузырьков, прорастанием и сдавлением уретры; переполненный кровью мочевой пузырь; множественные метастазы висцеральной брюшины, сальника, брыжейки кишечника

При метастатическом РПЖ наиболее характерными были метастазы в висцеральную брюшину, сальник, брыжейку кишечника (рис. 5). РПЖ также метастазировал в почки, печень, селезенку, легкие, различные группы лимфоузлов: парааортальные, параректальные, лимфоузлы ворот печени, почек, селезенки, желудка. Наиболее часто метастазировал РПЖ дорсолатерального отдела, в более редких случаях – РПЖ переднего отдела. При морфологическом исследовании все метастазы имели гистологическую структуру аденокарциномы ПЖ с индексом Глисона 7–10 баллов (рисунком 7).

Во 2-й группе общая частота РПЖ составила лишь 40%, большинство показателей частоты и множественности РПЖ было статистически достоверно меньше, чем в 1-й группе (табл. 1). Макроскопически при аутопсии РПЖ был обнаружен у единичных крыс, метастатический РПЖ – лишь у 1 крысы. Большинство случаев РПЖ было обнаружено у забитых по окончании экспериментов животных при морфологическом анализе серийных срезов ПЖ. По гистологическому типу все выявленные случаи РПЖ были аденокарциномами различной степени дифференцировки по индексу Глисона. РПЖ, видимый при макроскопическом исследовании, был низкодифференцированным; РПЖ, обнаруженный только при микроскопическом исследовании в виде микроочагов был более дифференцированным.

### ОБСУЖДЕНИЕ

Нами разработаны две новые модификации комбинированной двухстадийной модели канцерогенеза ПЖ, основанные на следующих принципах: у крыс вызывается атрофия ПЖ путем хирургической кастрации (1-я группа) или временной фармакологической кастрации с помощью ципротерона ацетата (2-я группа), через 3 недели вводится препарат тестостерона в высокой дозе, который стимулирует пролиферацию клеток ПЖ [10], в период интенсивной пролиферации клеток вводится канцероген МНМ в качестве инициатора, повреждающего ДНК клеток ПЖ, а затем дается тестостерон в меньшей дозе, который, как известно, промотирует канцерогенез ПЖ [10], в течение длительного

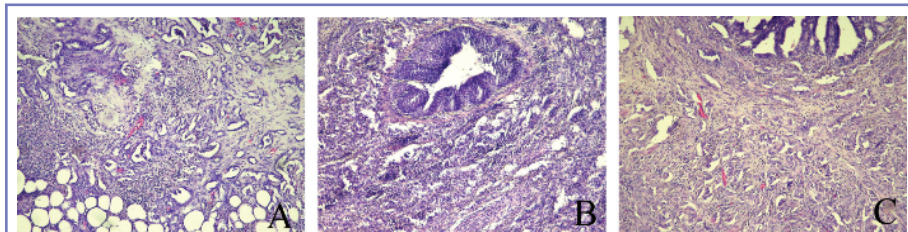


Рис. 6. Аденокарцинома ПЖ: А –вентральной доли ПЖ; В –дорсолатерального отдела; С –передней доли. Гематоксилин/эозин, ×270

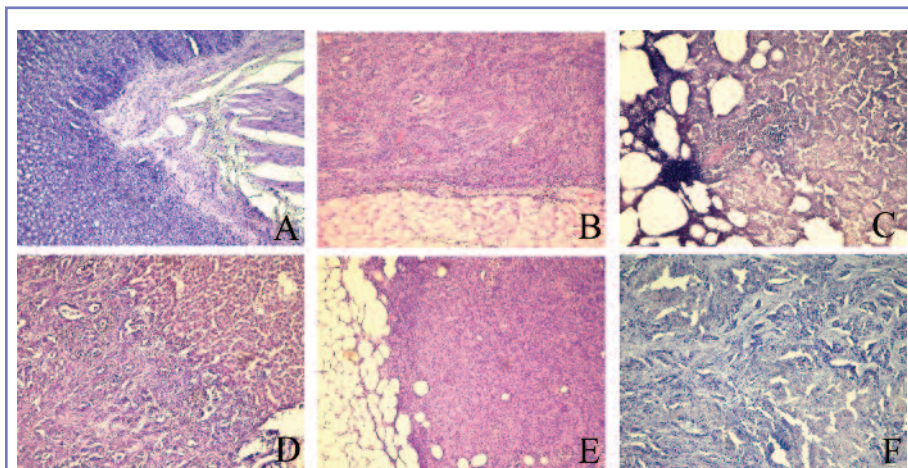


Рис. 7. Метастазы аденокарциномы ПЖ: А – в брыжейке кишечника; В – в висцеральной брюшине и брюшной стенке; С – в легком; D – в печени; E – в сальнике; в парааортальном лимфоузле. Гематоксилин/эозин, ×270



времени до конца жизни животных (1-я группа) или в течение 60 дней, после чего восстановившиеся к этому времени собственные семенники вырабатывают тестостерон (2-я группа). В отличие от описанных в литературе комбинированных моделей канцерогенеза ПЖ, мы впервые использовали пролонгированную форму тестостерона – препарат омнадрен, который представляет собой смесь эфиров тестостерона: пропионата, фенилпропионата, изокапроната и капроната.

В результате в 1-й группе удалось с высокой частотой и множественностью смоделировать одновременно все этапы канцерогенеза ПЖ: ПИН, локализованный, местно-распространенный и метастатический РПЖ. По гистологической структуре ПИН и РПЖ были близки к данной патологии ПЖ у человека [10]. Во 2-й группе с высокой частотой и множественностью развивались только очаги ПИН, частота и множественность РПЖ были невысокими, причем в большинстве случаев РПЖ был микроинвазивным и диагностировался только при морфологическом анализе серийных срезов ткани ПЖ. В 1-й группе, по сравнению со 2-й группой, чаще вы-

являли микрососочковую и крибриформную ПИН, а РПЖ был менее дифференцированным (большой индекс Глисона), что свидетельствует о более быстром и агрессивном развитии экспериментальной патологии, переходе предрака в РПЖ и его метастатическую форму. Несколько меньшая частота и множественность ПИН в 1-й группе связаны с тем, что у части крыс опухоль поражала всю ткань ПЖ, и очаги ПИН уже были не видны. Примененная нами методика оценки частоты и множественности ПИН и РПЖ позволяет количественно оценить выраженность предрака и рака ПЖ.

С учетом использования в качестве промотора канцерогенеза ПЖ тестостерона, вероятно, индуцированный РПЖ был гормонозависимым, но не исключено, что метастатический РПЖ становился гормоно-независимым. Этот вопрос требует специального изучения.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Разработанные модификации комбинированной двухстадийной модели канцерогенеза ПЖ с использованием различных методов кастрации, канцерогена МНМ и промодии

пролонгированным препаратом тестостерона позволяют смоделировать предрак (ПИН) и РПЖ. Хирургическая кастрация, введение МНМ и длительная промодия тестостероном дают возможность одновременно индуцировать с большой частотой и множественностью весь комплекс предраковых изменений и РПЖ, характерный для человека: ПИН тяжелой и легкой степени плоской, пучкообразной, микрососочковой и крибриформной формы; локализованный, местно-распространенный и метастатический РПЖ с высоким индексом Глисона. Фармакологическая кастрация, введение МНМ и кратковременная промодия тестостероном позволяют с высокой частотой и множественностью получить лишь предраковые изменения ПЖ – ПИН. Разработанные модификации комбинированной модели канцерогенеза ПЖ и предложенная методика количественной оценки развития ПИН и РПЖ могут быть использованы с целью изучения процессов канцерогенеза ПЖ, доклинического изучения эффективности новых и существующих препаратов, потенциально применимых для первичной и вторичной химиофилактики РПЖ. ■

**Ключевые слова:** канцерогенез, предстательная железа, простатическая интраэпителиальная неоплазия, ПИН, рак предстательной железы, экспериментальные исследования.

**Key words:** carcinogenesis, prostate, prostatic intraepithelial neoplasia, PIN, prostate cancer, experimental study.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Беспалов В.Г., Муразов Я.Г., Панченко А.В. Химиопрофилактика рака предстательной железы: обзор клинических и доклинических данных // Экспериментальная и клиническая урология. 2011. № 4. С. 80–85.
2. Сивков А.В., Жернов А.А., Кешишев Н.Г., Шкабко О.В. Место ингибиторов 5 $\alpha$ -редуктазы в химиопрофилактике рака предстательной железы // Экспериментальная и клиническая урология. 2012. № 2. С. 52–57.
3. Fizazi K., Navone N.M. Modèles précliniques de cancer de la prostate // Bull Cancer. 2005. Vol. 92. P. 129–141.
4. Lamb D.J., Zhang L. Challenges in prostate cancer research: animal models for nutritional studies of chemoprevention and disease progression // J Nutr. 2005. Vol. 135. 12 Suppl. P. 3009S–3015S.
5. Bosland M.C., Prinsen M.K. Induction of dorsolateral prostate adenocarcinomas and other accessory sex gland lesions in male Wistar rats by a single administration of N-methyl-N-nitrosourea, 7,12-dimethylbenz(a)anthracene, and 3,2'-dimethyl-4-aminobiphenyl after sequential treatment with cyproterone acetate and testosterone propionate // Cancer Res. 1990. Vol. 50. P. 691–699.
6. McCormick D.L., Rao K.V., Johnson W.D., Bosland M.C., Lubet R.A., Steele V.E. / Null activity of selenium and vitamin E as cancer chemopreventive agents in the rat prostate // Cancer Prev. Res. (Phila). 2010. Vol. 3. P. 381–392.
7. Bosland M.C. Use of animal models in defining efficacy of chemoprevention agents against prostate cancer // Eur Urol. 1999. Vol. 35. P. 459–463.
8. Ito N., Shiray T. Tumours of accessory male sex organs // In: Pathology of Tumours in Laboratory Animals, Second Edition, Vol. 1, Tumours of the Rat / Ed. by V.S., U. Mohr. IARC Sci. Publ. No. 99. Lyon: France: International Agency for Research on Cancer, 1990. P. 421–443.
9. Scolnik M.D., Servadio C., Abramovici A. Comparative study of experimentally induced benign and atypical hyperplasia in the ventral prostate of different rat strains // J Androl. 1994. Vol. 15. P. 287–297.
10. Клиническая онкоурология / Под редакцией Матвеева Б.П. Москва: Российское общество онкологов, 2011. С. 495–560.

# Динамический контроль количества лейкоцитов при парентеральном введении гипохлорита натрия в эксперименте и клинике

**Dynamic control of the leucocyte amount during the parenteral infusion of sodium hypochlorite in experimental and clinical conditions**

*V.V. Ivashenko, V.I. Kirpatovskiy, I.V. Chernishev, V.N. Sinyukhin, L.A. Harlamova, L.A. Khodireva, L.M. Nikonova*

In this study we have investigated the influence of sodium hypochlorite (SH) on the blood leukocytes in rats (experimental part) and the possible applications of SH in patients with acute pyelonephritis.

Experimental part was performed on 35 white inbred male rats.

Clinical part included 2 groups of patients from urological clinic. First group included 20 patients with acute pyelonephritis (AP). Leucocyte's amount in blood before and at 1-3 and 7-10 days after SH injection and indirect electrochemical blood oxidation (IEBO) was monitored. The second group contained 5 patients in which an AP was diagnosed after operation, and the subpopulation of leukocytes were studied after single IEBO session. The parameters were monitored before IEBO and at 1-3, 3-4 and 7-10 days after.

Experimental and clinical investigations showed that SH had a short, controlled, dose-dependent immunosuppressive action directed at monocytes, lymphocytes and neutrophils. SH can limit the power of cell and humoral defence of the body in situations with massive bacterial load in patients with AP and clinical signs of systemic inflammatory response syndrome. SH activates immune system after single injection at 3-4 and 7-10 days, which is evident as the rise in the all leukocyte subpopulations by means of 5-21% and as the increase of proliferative activity of lymphocytes by 28% and significant increase of effector function of activated T-lymphocytes 1.72 times.

*В.В. Иващенко, В.И. Курпатовский, И.В. Чернышев, В.Н. Синюхин, Л.А. Харламова, Л.А. Ходырева, Л.М. Никонова*  
ФГБУ «НИИ урологии» Минздрава России

**Г**ипохлорит натрия (ГН) – лекарственное средство, разработанное для моделирования монооксигеназной функции печени, непрямого электрохимического окисления (НЭХО) крови [1, 2]. Уникальность ГН заключается в том, что это вещество синтезируется в нейтрофилах и макрофагах в результате миелопероксидазной активности во время фагоцитоза [3]. Бактерицидная активность ГН в отношении бактерий, вирусов, грибов хорошо изучена [4]. Представляют интерес результаты исследования, в котором комбинированное применение ГН и канамицина значительно повышало антимикробную активность антибиотика в отношении основных представителей гнойной хирургической инфекции – стафилококка и кишечной палочки [5]. Заслуживает внимания также сообщение о возможности регуляции функции иммунной системы активными формами кислорода на примере гипохлорит аниона ( $\text{ClO}^-$ ). Имеются данные о выраженном иммунодепрессивном действии ГН. Парентеральное введение ГН мышам в эксперименте вызывало эффекты, подобные действию циклофосфида. В клинических исследованиях ГН у больных с дерматомиозитом снижал способность лимфоцитов к розеткообразованию до 27 % против 58 % в контрольной группе [6].

В настоящей статье описаны результаты изучения влияния ГН на лейкоциты интактных крыс в эксперименте и возможности ГН в коррекции иммунного ответа у больных с острым пиелонефритом.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Экспериментальную часть исследования выполнили на 35 белых беспородных крысах-самцах массой 272-440 гр, которые были разделены на 3 группы. Группу интактных животных составили 5 крыс. Их не подвергали никаким воздействиям. Контрольная группа состояла из 15 крыс, им внутривенно (в/в) в течение 4 дней вводили 1,5 мл физиологического раствора 1 раз в день. Экспериментальную группу составили 15 крыс, которым в/в в течение 4 дней вводили 1,5 мл 0,06 % раствора ГН (1,5-1,8 мг/кг) 1 раз в день. Животных выводили из эксперимента на 1, 4 и 7 сутки после прекращения парентерального введения ГН или физиологического раствора. Под эфирным наркозом брали кровь пункционно из нижней полой вены. Клинический анализ крови делали на автоматическом гематологическом анализаторе МЕК 8222К NIHON KONDEM. Контролировали абсолютное число лейкоцитов крови, палочкоядерных нейтрофилов, сегментоядерных нейтрофилов, лимфоцитов, моноцитов и эозинофилов. ■

Все эксперименты выполнялись в соответствии с «Международными рекомендациями по проведению биомедицинских исследований с использованием животных», принятыми Международным Советом Научных Обществ (CIOMS) в 1985 году, со статьей XI Хельсинской декларации Всемирной медицинской ассоциации (1964 год) и правилами лабораторной практики в РФ (приказ МЗ РФ от 19.06.2003 № 267). Крысы содержались в условиях вивария, имели свободный доступ к пище и воде за исключением времени эксперимента.

Клиническую часть исследования провели в условиях урологического стационара в двух группах. 1-ю группу составили 20 больных с острым пиелонефритом, развившимся в раннем послеоперационном периоде. В нее вошли 12 женщин в возрасте от 19 до 63 лет и 8 мужчин в возрасте от 22 до 67 лет. 18 больных были оперированы по поводу мочекаменной болезни, 1 больному выполнили чреспузырную аденомэктомию, 1 больному сделали пластику лоханочно-мочеточникового сегмента по поводу гидронефроза. Все больные получали общепринятую антибактериальную терапию в течение 10 дней, которая оказалась недостаточно эффективной. Клиническая картина характеризовалась гипертермией до субфебрильных цифр, лейкоцитозом, сдвигом лейкоцитарной формулы влево – все это свидетельствовало о наличии синдрома системного воспалительного ответа (ССВО). На 1-е, 5-е и 10-е сутки общепринятой терапии всем больным выполняли клинический анализ крови. Изучали динамику абсолют-

ного числа лейкоцитов крови, палочкоядерных нейтрофилов, сегментоядерных нейтрофилов, лимфоцитов, моноцитов, эозинофилов, базофилов, подсчитывали величину лейкоцитарного индекса интоксикации (ЛИИ) [7]. В связи с неэффективностью антибактериальной терапии, на фоне нарастания общей интоксикации, всем больным назначали сеансы непрямого электрохимического окисления крови 0,06 % раствором гипохлорита натрия в дозе 1,9 – 3,3 мг/кг, с общим объемом на курс лечения 400 – 1200 мл. Парентеральное введение 0,06 % раствора ГН осуществляли через катетер в подключичной вене согласно методическим рекомендациям по применению растворов ГН [8]. Контролировали клинический анализ крови до начала курса НЭХО крови, на 1-3 сутки и 7-10 сутки наблюдения. Изучали динамику абсолютного числа лейкоцитов крови, палочкоядерных нейтрофилов, сегментоядерных нейтрофилов, лимфоцитов, моноцитов, эозинофилов, базофилов, подсчитывали величину ЛИИ.

Для уточнения характера влияния ГН на субпопуляции лимфоцитов в исследование дополнительно включили еще одну группу больных. 2 группу составили 5 мужчин от 24 до 67 лет, страдающих мочекаменной болезнью, у которых также диагностировали острый пиелонефрит в раннем послеоперационном периоде. Все больные имели признаки ССВО: температура тела более 38°C, сдвиг лейкоцитарной формулы влево, количество палочкоядерных нейтрофилов более 10 % в лейкоцитарной формуле крови. Пациенты получали антибактериальную и инфузионную

терапию. В отличие от группы 1, в которой больные получали сеансы электрохимической детоксикации неоднократно, до полного купирования ССВО, больным группы 2 ГН вводился в/в, капельно, однократно. Через катетер в подключичной вене вводили 0,06 % раствор гипохлорита натрия в объеме 100 – 300 мл в дозе 1,0 – 2,5 мг/кг. Изучали динамику количества Т- и В-лимфоцитов, Т-хелперов и Т-цитотоксических клеток, естественных киллерных клеток. Также контролировали иммунорегуляторный индекс, НК-Т-киллеры, активированные Т-лимфоциты CD3+DR+ и клетки CD3+CD25+, несущие рецептор к интерлейкину 2. Показатели контролировали до и после НЭХО крови раствором ГН на 1-е сутки, на 3-4 сут-ки и на 7-10 сутки наблюдения. Исследование выполняли на проточном цитометре Beckman Coulter EPICS® XL.

Статистическую обработку данных производили на персональном компьютере, используя программу «Статистика 6», с расчетом достоверности по непараметрическому U-критерию Манна-Уитни.

## РЕЗУЛЬТАТЫ

При анализе полученных результатов абсолютного числа лейкоцитов в изучаемых группах животных после отмены в/в инъекций 0,06 % раствора ГН было обнаружено достоверное снижение количества сегментоядерных нейтрофилов и лимфоцитов на 1-е сутки наблюдения по сравнению с аналогичными данными в группе интактных животных (таб. 1). В экспериментальной

**Таблица 1. Динамика абсолютного количества лейкоцитов крови у интактных крыс после 4-х дневного курса парентерального введения физиологического раствора и 0,06 % раствора ГН (M=M ± σ).**

| Показатели   | Интактные крысы | 1-е сутки          |                          | 4-е сутки          |                          | 7-е сутки             |                           |
|--|-----------------|--------------------|--------------------------|--------------------|--------------------------|-----------------------|---------------------------|
|  |                 | Контрольная группа | Экспериментальная группа | Контрольная группа | Экспериментальная группа | Контрольная группа    | Экспериментальная группа  |
| Лейкоциты, $\times 10^9/\text{л}$                  | 12,1±4,5        | 12,3±7,1           | 7,4±1,2                  | 9,6±2,4            | 8,8±5,5                  | 11,4±5,2              | 9,8±0,9 <sup>2</sup>      |
| Палочкоядерные нейтрофилы, $\times 10^9/\text{л}$  | 0,17±0,05       | 0,095±0,1          | 0,16±0,07                | 0,1±0,1            | 0,08±0,07                | 0,14±0,04             | 0,2±0,1                   |
| Сегментоядерные нейтрофилы, $\times 10^9/\text{л}$ | 1,85±0,4        | 1,39±0,6           | 0,8±0,5*                 | 2,0±0,7            | 1,89±0,5 <sup>2</sup>    | 2,8±1,0               | 2,4±0,98 <sup>2</sup>     |
| Лимфоциты, $\times 10^9/\text{л}$                  | 10,7±2,4        | 10,0±7,0           | 5,2±0,8*                 | 6,3±1,8*           | 4,0±3,2*                 | 7,8±4,3               | 6,8±1,3                   |
| Моноциты, $\times 10^9/\text{л}$                   | 0,6±0,3         | 0,7±0,1            | 0,5±0,2                  | 0,7±0,2            | 0,4±0,2                  | 0,6±0,1 <sup>2</sup>  | 0,17±0,07* <sup>1,2</sup> |
| Эозинофилы, $\times 10^9/\text{л}$                 | 0,19±0,09       | 0,12±0,07          | 0,14±0,09                | 0,46±0,49          | 0,24±0,18                | 0,3±0,07 <sup>2</sup> | 0,16±0,05 <sup>1</sup>    |

\* - различие достоверно по сравнению с данными в группе интактных крыс ( $p < 0,05$ )

<sup>1</sup> - различие достоверно по сравнению с контрольной группой животных в те же сроки наблюдения ( $p < 0,05$ )

<sup>2</sup> - различие достоверно по сравнению с данными в 1 сутки наблюдения в той же группе ( $p < 0,05$ )



Таблица 2. Динамика абсолютного числа лейкоцитов и ЛИИ у больных с острым пиелонефритом до проведения сеансов НЭХО крови 0,06 % раствором ГН ( $M=M\pm\sigma$ ). Группа 1

| Показатели   | Норма    | 10 суток до НЭХО | 10 суток до НЭХО | 10 суток до НЭХО    |
|--|----------|------------------|------------------|---------------------|
| Лейкоциты крови, $\times 10^9/\text{л}$            | 4-9      | $8,8 \pm 3,4$    | $9,7 \pm 4,2$    | $12,9 \pm 4,9^{**}$ |
| Палочкоядерные нейтрофилы, $\times 10^9/\text{л}$  | 0,04-0,3 | $0,5 \pm 0,6$    | $0,7 \pm 0,7$    | $1,0 \pm 0,8^*$     |
| Сегментоядерные нейтрофилы, $\times 10^9/\text{л}$ | 2-5,5    | $6,0 \pm 2,5$    | $6,2 \pm 2,7$    | $8,7 \pm 4,1$       |
| Лимфоциты, $\times 10^9/\text{л}$                  | 1,2-3    | $1,5 \pm 0,4$    | $1,8 \pm 0,9$    | $2,0 \pm 0,7^*$     |
| Моноциты, $\times 10^9/\text{л}$                   | 0,09-0,6 | $0,5 \pm 0,3$    | $0,8 \pm 0,7$    | $0,9 \pm 0,5^*$     |
| Эозинофилы, $\times 10^9/\text{л}$                 | 0,02-0,3 | $0,2 \pm 0,2$    | $0,13 \pm 0,14$  | $0,3 \pm 0,2$       |
| Базофилы, $\times 10^9/\text{л}$                   | 0-0,065  | $0,007 \pm 0,03$ | $0,02 \pm 0,06$  | $0,006 \pm 0,025$   |
| ЛИИ, ед  | 1        | $1,7 \pm 1,6$    | $1,8 \pm 1,0$    | $2,0 \pm 1,8$       |

\* – различие достоверно по сравнению с данными за 10 суток до начала сеансов НЭХО крови ( $p < 0.05$ );

\*\* – различие достоверно по сравнению с данными за 5 суток до начала сеансов НЭХО крови ( $p < 0.05$ )

группе крыс общее количество лейкоцитов крови было на 40 % меньше, чем в контрольной группе. Снижение лейкоцитов в экспериментальной группе произошло в основном за счет лимфоцитов, средняя арифметическая которых уменьшилась на 50 %. Особенностью эксперимента явилось то, что в формуле крови крыс преобладают лимфоциты, составляющие почти 90% общего числа лейкоцитов. Абсолютные показатели палочкоядерных нейтрофилов, моноцитов и эозинофилов на 1-е сутки контроля не имели достоверных различий ни в одной из групп.

На 4-е сутки абсолютное количество лейкоцитов крови у крыс экспериментальной группы увеличилось за счет достоверного увеличения количества сегментоядерных нейтрофилов. В то же время абсолютное число лимфоцитов в экспериментальной группе продолжало снижаться и составило 40 % от нормы. В контрольной группе животных на 4-е сутки наблюдения количество лимфоцитов крови также достоверно снижалось, но в меньшей степени, чем в экспериментальной группе.

Через 7 суток после завершения курса парентерального введения ГН количество лейкоцитов в экспериментальной группе достоверно увеличилось по сравнению с аналогичными данными в 1-е сутки наблюдения, при этом величина средней арифметической данного показателя оставалась меньше, чем в контрольной группе и группе интактных крыс. Достоверно возросло число сегментоядерных нейтрофилов, при этом количество лимфоцитов в экспериментальной группе животных составляло 63 % от нормы.

Абсолютное количество моноцитов крови в экспериментальной группе животных неуклонно снижалось и на 7-е сутки контроля было достоверно ниже, чем аналогичные данные в контрольной группе в те же сроки, на 1-е сутки наблюдения в исследуемой группе и по сравнению с данными в группе интактных крыс.

Изменения в лейкоцитарной формуле крыс экспериментальной группы может быть связано с угнетением процессов клеточного дыхания в митохондриях активно делящихся клеток костного мозга [9], либо с системным действием ГН, влияющим на регуляторные процессы. Мы обнаружили достоверное снижение абсолютного числа сегментоядерных нейтрофилов и лимфоцитов на 1-е сутки контроля по сравнению с интактными животными. На 7-е сутки после в/б инъекций 0,06 % раствора ГН наблюдали достоверное снижение моноцитов, причем величина средней арифметической абсолютного количества моноцитов крови составляла менее 20% от нормы. Особенностью полученных результатов эксперимента является быстрое восстановление абсолютного числа сегментоядерных нейтрофилов к 7 суткам контроля в экспериментальной группе крыс, медленнее происходило увеличение количества лимфоцитов в той же группе, а абсолютное число моноцитов в исследуемой группе неуклонно снижалось в течение всего времени наблюдения.

Полученные экспериментальные данные о влиянии ГН на различные популяции лейкоцитов у интактных животных мы сопоставили с изменением тех же данных у больных с острым пиелонефритом, группа 1, при

проведении НЭХО крови 0,06 % раствором ГН. Динамика абсолютного числа лейкоцитов и ЛИИ в течение 10 дней у больных с острым пиелонефритом, получающих общепринятую антибактериальную и инфузионную терапию, представлена в таб. 2.

До начала курса НЭХО крови у больных с острым пиелонефритом, развившемся в раннем послеоперационном периоде, мы наблюдали прогрессирование воспалительного процесса в течение 10 дней наблюдения. Достоверно увеличилось количество лейкоцитов, палочкоядерных нейтрофилов, лимфоцитов и моноцитов. ЛИИ свидетельствовал о наличии резорбтивных процессов из очага воспаления.

В таблице 3 представлены данные абсолютного числа лейкоцитов и ЛИИ в той же группе больных после назначения сеансов НЭХО крови 0,06 % раствором ГН. Уже на 1-3-и сутки обнаружили достоверное снижение абсолютного числа лейкоцитов преимущественно за счет палочкоядерных и сегментоядерных нейтрофилов. Количество моноцитов крови достоверно снизилось более чем на 50%. ЛИИ практически нормализовался.


На 7-10-е сутки после начала сеансов НЭХО крови количество палочкоядерных и сегментоядерных нейтрофилов оставалось достоверно ниже исходных значений, а количество моноцитов достоверно увеличилось по сравнению с 1-3-и сутками. Значение ЛИИ оставалось в пределах нормы. Сеансы НЭХО крови 0,06 % раствором гипохлорита натрия в дозе 1,9 – 3,3 мг/кг с общим объемом на курс лечения 400 – 1200 мл существенно не повлияли на количество лимфоцитов крови, 

Таблица 3. Динамика абсолютного числа лейкоцитов и ЛИИ у больных с острым пиелонефритом после проведения сеансов НЭХО крови 0,06 % раствором ГН ( $M \pm \sigma$ ). Группа 1

| Показатели   | Норма    | До НЭХО крови   | 1-3 сутки после начала НЭХО крови | 7-10 сутки после начала НЭХО крови |
|--|----------|-----------------|-----------------------------------|------------------------------------|
| Лейкоциты крови, $\times 10^9/\text{л}$            | 4-9      | $12,9 \pm 7,0$  | $7,0 \pm 3,1^*$                   | $7,9 \pm 3,0^*$                    |
| Палочкоядерные нейтрофилы, $\times 10^9/\text{л}$  | 0,04-0,3 | $1,2 \pm 1,6$   | $0,5 \pm 0,4^*$                   | $0,4 \pm 0,4^*$                    |
| Сегментоядерные нейтрофилы, $\times 10^9/\text{л}$ | 2-5,5    | $8,2 \pm 4,2$   | $4,1 \pm 2,3^*$                   | $4,1 \pm 1,7^*$                    |
| Лимфоциты, $\times 10^9/\text{л}$                  | 1,2-3    | $2,1 \pm 1,0$   | $1,8 \pm 1,0$                     | $2,2 \pm 1,0$                      |
| Моноциты, $\times 10^9/\text{л}$                   | 0,09-0,6 | $1,1 \pm 1,3$   | $0,4 \pm 0,3^*$                   | $0,7 \pm 0,5^{**}$                 |
| Эозинофилы, $\times 10^9/\text{л}$                 | 0,02-0,3 | $0,19 \pm 0,15$ | $0,17 \pm 0,17$                   | $0,27 \pm 0,2$                     |
| Базофилы, $\times 10^9/\text{л}$                   | 0-0,065  | $0,04 \pm 0,1$  | $0,03 \pm 0,05$                   | $0,02 \pm 0,04$                    |
| ЛИИ, ед  | 1        | $1,7 \pm 1,1$   | $1,2 \pm 1,2^*$                   | $0,6 \pm 0,5^*$                    |

\* – различие достоверно по сравнению с данными до начала сеансов НЭХО крови ( $p < 0,05$ );\*\* – различие достоверно по сравнению с данными на 1-3 сутки после начала сеансов НЭХО крови ( $p < 0,05$ )

которое оставалось в пределах нормальных величин.

Результаты изучения иммунного статуса в группе 2 представлены в таблице 4. В этой группе больным с острым пиелонефритом и системным ответом на воспаление НЭХО крови 0,06 % раствором гипохлорита натрия в объеме 100 – 300 мл и в дозе 1,0 – 2,5 мг/кг проводили однократно. Наиболее выраженные изменения в иммунном статусе пациентов обнаружили на 1-е сутки после одного сеанса НЭХО крови 0,06 % раствором ГН. Снижалось абсолютное количество практически всех субпопуляций лимфоцитов. Наиболее чувствительными оказались В-лимфоциты. Их количество уменьшилось достоверно по сравнению с исходными данными. Величина средней арифметической иммунорегуляторного индекса снизилась до 0,95 %.

На 3-4-е и 7-10-е сутки наблюдали обратную реакцию: увеличение абсолютного числа всех субпопуляций лимфоцитов. Достоверно увеличилось количество Т- и В-лимфоцитов, Т-хелперов и естественных киллерных клеток. Процент активированных Т-лимфоцитов: CD3+DR+ и CD3+CD25+ неуклонно возрастал после НЭХО крови раствором ГН. Это указывало на усиление эффекторных функций Т-лимфоцитов.

Таким образом, к 3-4 и 7-10-м суткам наблюдения отметили не только увеличение общего числа лимфоцитов на 15 %, Т-лимфоцитов на 16 %, В-лимфоцитов на 5 % по сравнению с данными до начала сеанса НЭХО крови, но и улучшение эффекторной функции Т-лимфоцитов. Количество Т-хелперов увеличилось на 9 %, Т-цитотоксических лимфоцитов – на 20 %, естественных киллерных клеток – на 21 %.

## ОБСУЖДЕНИЕ

Экспериментальные исследования на животных выявили существенное действие ГН на нейтрофилы, лимфоциты и моноциты крови после 4-х дневного в/б введения в дозе (1,5-1,8 мг/кг). По-видимому, подобное влияние ГН на лейкоциты обусловлено как непосредственным угнетающим влиянием препарата на клетки крови, так и системным воздействием на регуляторные механизмы целостного организма. Циторедуктивное действие ГН на лейкоциты крови носит кратковременный характер. Уровень сегментоядерных нейтрофилов нормализуется на 4-е сутки после прекращения действия ГН, количество лимфоцитов приближалось к нормальным показателям на 7-е сутки наблюдения. Наиболее сильное влияние у крыс ГН оказал на моноциты крови. На 7-е сутки после прекращения

Таблица 4. Динамика данных иммунного статуса после одного сеанса НЭХО крови 0,06 % раствором ГН ( $M \pm \sigma$ ). Группа 2

| Показатели  | Норма      | До сеанса НЭХО крови | После сеанса НЭХО крови | 1 сутки наблюдения | 3-4 сутки наблюдения | 7-10 сутки наблюдения |
|---|------------|----------------------|-------------------------|--------------------|----------------------|-----------------------|
| Лейкоциты крови, $\times 10^9/\text{л}$               | 4-9        | $10,72 \pm 1,67$     | $9,63 \pm 0,9$          | $11,22 \pm 5,07$   | $9,13 \pm 1,89$      | $8,4 \pm 2,38$        |
| Лимфоциты, $\times 10^9/\text{л}$                     | 1,2-3      | $2,02 \pm 1,41$      | $1,75 \pm 1,35$         | $1,68 \pm 0,96$    | $2,13 \pm 1,52$      | $2,37 \pm 1,11$       |
| В-лимфоциты, $\times 10^9/\text{л}$                   | 0,1 – 0,5  | $0,149 \pm 0,091$    | $0,14 \pm 0,079$        | $0,105 \pm 0,05^*$ | $0,13 \pm 0,07$      | $0,15 \pm 0,07^{**}$  |
| Т-лимфоциты, $\times 10^9/\text{л}$                   | 0,8 – 2,2  | $1,56 \pm 1,09$      | $2,06 \pm 2,18$         | $1,29 \pm 0,7$     | $1,70 \pm 1,01$      | $1,87 \pm 0,83^{**}$  |
| Т-хелперы, $\times 10^9/\text{л}$                     | 0,6 – 1,6  | $0,82 \pm 0,62$      | $0,8 \pm 0,63$          | $0,62 \pm 0,3$     | $0,9 \pm 0,57$       | $0,91 \pm 0,5^{**}$   |
| Т-цитотоксические клетки, $\times 10^9/\text{л}$      | 0,3 – 0,8  | $0,7 \pm 0,45$       | $0,51 \pm 0,39$         | $0,65 \pm 0,42$    | $0,64 \pm 0,47$      | $0,88 \pm 0,37$       |
| Имунорегуляторный индекс                              | 1 – 2,5    | $1,2 \pm 0,5$        | $1,4 \pm 0,6$           | $0,95 \pm 0,5$     | $1,3 \pm 0,7$        | $1,1 \pm 0,6$         |
| Естественные киллерные клетки, $\times 10^9/\text{л}$ | 0,15 – 0,6 | $0,25 \pm 0,23$      | $0,22 \pm 0,12$         | $0,24 \pm 0,25$    | $0,33 \pm 0,29$      | $0,31 \pm 0,23^{**}$  |
| НК-Т-клетки, %  | 1 - 5      | $6,9 \pm 4,2$        | $5,2 \pm 4,3$           | $7,7 \pm 4,6$      | $6,1 \pm 3,8$        | $7,9 \pm 5,1$         |
| Активированные Т-лимфоциты (CD3+ DR+), %              | 1 - 5      | $6,4 \pm 6,3$        | $7,7 \pm 5,2$           | $8,4 \pm 5,0$      | $9,1 \pm 3,8$        | $11,0 \pm 5,8^{**}$   |
| Клетки CD3+ CD25+, %                                  | 1 - 5      | $4,6 \pm 1,5$        | $4,2 \pm 1,3$           | $3,9 \pm 1,6$      | $5,6 \pm 2,6$        | $5,9 \pm 3,3$         |

\* – различие достоверно по сравнению с исходными данными ( $p < 0,05$ );\*\* – различие достоверно по сравнению с 1 сутками наблюдения ( $p < 0,05$ )

в/б введения ГН количество моноцитов было в 3 раза ниже нормальных значений у интактных животных.

У больных с острым пиелонефритом, клиническое состояние которых соответствовало синдрому системного ответа на воспаление, наблюдали аналогичный динамический ответ со стороны лейкоцитов крови после НЭХО крови 0,06 % раствором ГН. Наименьшему редуکتивному воздействию были подвержены лимфоциты, количество которых снижалось на 14 % на 1-3 сутки наблюдения и возвращалось к нормальным значениям на 7-10 сутки. Количество нейтрофилов снижалось на 50 % на 1-3 сутки контроля и не изменялось до конца исследования, оставаясь в пределах нормы. Моноциты достоверно снижались на 60% на 1-3 сутки контроля, но оставались в пределах нормальных значений.

Анализ динамики количества лимфоцитов у больных с острым пиелонефритом, которым провели один сеанс электрохимической детоксикации, показал, что практически все субпопуляции лимфоцитов испытали угнетающее действие ГН. Наиболее чувствительными оказались В-лимфоциты, их количество достоверно снижалось на 1-е сутки контроля иммунного статуса после парентерального введения 0,06 % раствора ГН. Количество В-лимфоцитов достигло исходной величины только на 7-10 сутки контроля. Аналогичная тенденция прослеживалась и в отношении субпопуляций Т-лимфоцитов. Минимальное количество Т-лимфоцитов регистрировали на 1-е сутки исследования. На 3-4-е сутки и на 7-10-е сутки наблюдали не только восстановление, но и достоверное увеличение их числа.

Таким образом, НЭХО крови раствором ГН, моделируя монооксигеназную детоксицирующую функцию печени, вызывает кратковременное снижение количества иммунокомпетентных клеток, т.е. оказывает иммунодепрессивный эффект.

Угнетающее действие ГН на лейкоциты (нейтрофилы, лимфоциты, моноциты) является сложным и неоднозначным. С одной стороны, в условиях чрезмерной микробной нагрузки у больных с синдромом системного воспалительного ответа легкая, контролируемая иммуносупрессия позволяет избежать повышенной миграции фагоцитов в органы и ткани организма, гиперпродукции провоспалительных цитокинов и их длительной циркуляции в сосудистом русле, повреждения эндотелия сосудов и развития синдрома полиорганной недостаточности [10]. А, с другой стороны, ответная приспособительная реакция организма, согласно «золотому правилу нормы» П.К.Анохина [11], всегда сильнее отклоняющего фактора. Реализацию этого правила мы наблюдали в группе больных с острым пиелонефритом после однократного в/в введения 0,06 % раствора ГН, а именно: после короткой иммуносупрессии, на 7-10 сутки контроля во всех субпопуляциях абсолютное число лимфоцитов превышало исходные значения на 5-21 %.

Пульс-терапия метипредом в дозе 250-500 мг/сутки используется в акушерской практике у беременных с острыми инфекционными заболеваниями в сочетании с антибактериальной терапией для снижения интенсивности синдрома системного воспалительного ответа и лечения острого респираторного дистресс-синдрома взрослых [12].

Как и глюкокортикоиды, ГН при электрохимическом окислении крови вызывает иммунодепрессивный (достоверное снижение количества В-лимфоцитов и снижение количества Т-лимфоцитов) эффект. Однако, различие в их действии на иммунную систему заключается в том, что ГН в большей степени подавляет В-клеточный иммунитет [13].

Применяя ГН в клинической практике, мы получаем возможность, подобно глюкокортикоидам, ограничивать чрезмерно активированные клеточные и гуморальные факторы защиты неспецифической резистентности, давая возможность приобретенному (адаптивному) иммунитету проявиться в полной мере спустя 3-5 суток после развития инфекции: антителообразование, иммунный фагоцитоз, киллерная функция лимфоцитов [3].

## ВЫВОДЫ

ГН обладает кратковременным, управляемым, дозозависимым иммунодепрессивным эффектом в отношении моноцитов, лимфоцитов и нейтрофилов. ГН способен ограничивать клеточные и гуморальные факторы защиты в условиях чрезмерной микробной нагрузки у больных с острым пиелонефритом и клиническими проявлениями синдрома системного воспалительного ответа. ГН вызывает активацию иммунной системы после однократного воздействия на 3-4 и 7-10 сутки, которая выражается в увеличении количества всех субпопуляций лимфоцитов на 5-21%, усилением пролиферативной активности лимфоцитов на 28% и достоверным увеличением эффекторной функции активированных Т-лимфоцитов в 1,72 раза. ■

**Ключевые слова:** гипохлорит натрия, инфекционно-воспалительные заболевания, иммунный ответ.

**Key words:** sodium hypochlorite, indirect electrochemical blood oxidation, immune system activation.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Регистр лекарственных средств России РЛС Энциклопедия лекарств. 14 вып. // Гл. ред. Г.Л. Вышковский. М.: РЛС 2006. С. 553-554.
2. Лопаткин Н.А., Лопухин Ю.М. Электрохимическое окисление. В кн.: Эфферентные методы в медицине. М.: 1989. С. 320-338.
3. Основы иммунологии. В кн.: Иммунология и аллергология (цветной атлас): учебное пособие для студентов медицинских вузов (под ред. А.А. Воробьева, А.С. Бькова, А.В. Караулова). М.: Практическая медицина. 2006. С. 17-110.
4. Петросян Э.А., Сергиенко В.И., Кулаев Г.К. Гипохлорит натрия в лечении гнойных ран. // Вестник хирургии им. И.И. Грекова. 1991, Том 146. № 1. С. 40-43.
5. Петросян Э.А., Сергиенко В.И. Повышение антимикробной активности некоторых антибиотиков при комбинированном применении с активными формами кислорода (ОС<sup>•</sup>-). // Актуальные вопросы абдоминальной хирургии.: Тез. докл. Ленинград, 1989. С. 99-100.
6. Сергиенко В.И., Петросян Э.А., Ханферян Р.А. Регуляция иммунной системы активными формами кислорода (ОС<sup>•</sup>-). // Нарушение механизмов регуляции и их коррекция: Тез. докл. IV Всесоюзного съезда патофизиологов. Кишинев, 1989. С. 292.
7. Лыткин М.И., Костин Э.Д. Клиника и диагностика септического шока. В кн.: Септический шок. Ленинград: Медицина. 1980. С. 87.
8. Федоровский Н.М., Гостищев В.К., Долина О.А. Методика непрямо́й внутривенной электрохимической детоксикации в комплексном лечении синдрома эндотоксикации. // Вестник интенсивной терапии. 1993. № 1. С. 31-33.
9. Yeong-Renn Chen, Chwen-Lin Chen, Xiaoping Liu, Haitao Li, Jay L. Zweier, Ronald P. Mason. Involvement of protein radical, protein aggregation, and effects on NO metabolism in the hypochlorite-mediated oxidation of mitochondrial cytochrome C. // Free Radical Biology & Medicine. 2004, Vol. 37. N. 10. P. 1591-1603.
10. Козлов В.К. Иммунопатогенез сепсиса. В кн.: Сепсис: этиология, иммунопатогенез, концепция современной иммунотерапии. Киев: АННА-Т. 2007. С. 140-172.
11. Судаков К.В. Общая физиология функциональных систем. В кн.: Основы физиологии функциональных систем. М.: Медицина. 1983. С. 6-30.
12. Козловская Н.Л., Меркушева Л.И., Кирсанова Т.В., Рунихина Н.К. Особенности течения и исхода атипичного гемолитико-уремического синдрома при беременности. // Клиническая нефрология. 2012. № 3. С. 44-49.
13. Тареева И.Е., Шилов Е.М., Краснова Т.М. Общие подходы к лечению гломерулонефритов. В кн.: Лечение гломерулонефритов. Москва: NOVARTIS. 2000. С.18-46.



# Роль связанных с белком уремических токсинов в патогенезе хронической почечной недостаточности

## Role of protein-bound uremic toxins in the pathogenesis of chronic kidney disease

V.N. Sinyukhin, E.A. Stetsyuk, S.V. Arzumanov

Chronic renal insufficiency is associated with the retention of solutes normally excreted by healthy kidneys. The compounds are called uremic toxins when they interact negatively with biological functions. In general, solutes that accumulate in the highest concentrations have been the most studied. But only a few compounds have been linked to toxic effects. The present review focuses on a specific class of molecules, namely the family of protein-bound uremic toxins. Recent experimental studies have shown that protein-bound toxins are involved not only in the progression of chronic kidney disease, but also in the generation and aggravation of cardiovascular disease. Two protein-bound uremic retention solutes, namely indoxyl sulfate and p-cresyl sulfate, have been shown to play a prominent role. However, although these two molecules belong to the same class of molecules, exert toxic effects on the cardiovascular system in experimental animals, and accumulate in the serum of patients with chronic kidney disease they may have different clinical impacts in terms of cardiovascular disease and other complications. Removal of these compounds by different dialysis strategies, even high-flux hemodialysis, is difficult, and only by applying convection, some improvement of removal has been obtained. The other strategy with the potential to decrease concentration is by influencing intestinal generation and/or absorption. The oral adsorbent Kremezín (AST-120) has been shown in controlled studies to decrease protein-bound solute concentration. The sorbent has the potential to delay dialysis initiation and improve survival of patients on dialysis.

В.Н. Синюхин, Е.А. Стецюк, С.В. Арзуманов  
ФГБУ «НИИ урологии» Минздрава России

**У**ремический синдром сопровождается накоплением в организме больного большого количества различного рода соединений, которые у здоровых людей экскретируются с мочой. Эти вещества принято называть уремическими токсинами. Считают, что они оказывают отрицательное влияние на биологические функции организма. Для удобства эти соединения принято делить на 3 группы:

1. Водорастворимые соединения с небольшим молекулярным весом, прототипом которых является мочевины;
2. Большие пептиды с молекулярным весом более 500 Да, которые принято называть средними молекулами, например, бета-2-микроглобулин;
3. Связанные с белком соединения, например, производные фенола или индола [1].

Каждое вещество, которое мы называем уремическим токсином должно отвечать соответствующим критериям. Согласно классическому определению, данному Mastry S. и описанному Bergstrom J. [2] и совсем недавно одобренному группой EROTOX во главе с Vanholder R., к этим веществам относятся химически идентифицированные структуры, присутствующие в биологических жидкостях и поддающиеся определению со следующим количественным определением со следующими характеристиками:

- их содержание в крови и тканях у уремических больных должно

во много раз превышать такие же концентрации у здоровых людей;

- высокое содержание этих веществ в тканях должно коррелировать с развитием уремических симптомов;

- токсический эффект этих субстанций в диапазонах концентраций определяемых в тканях уремического больного должен быть подтвержден в опытах на лабораторных животных и в опытах *in vitro*;

- концентрации, используемые в экспериментах, должны соответствовать таковым у больных с хронической почечной недостаточностью [3, 4].

## ТОКСИНЫ, СВЯЗАННЫЕ С БЕЛКОМ

Среди всех токсинов до последнего времени наименьшее внимание уделялось уремическим токсинам связанным с белком. Это было обусловлено тем, что они не выводятся во время стандартного диализа и связь с белком не позволяет реализовать их токсический эффект, так как он обусловлен только свободной фракцией. Работы последних лет показали наличие токсических свойств у этих веществ - уремических токсинов в связанном состоянии, и поэтому начались исследования по разработке методов их удаления из организма больного. В первой части этого обзора мы коснемся классификации этих веществ, а затем будем обсуждать возможности их выведения или уменьшения их содержания в крови больных.

Интенсивные исследования по идентификации связанных с белком соединений у больных с почечной недостаточностью начали проводиться лишь в последние годы. Это связано с тем, что недавно было установлено, что эти вещества интенсивно вмешиваются в основные обменные процессы [5]. В таблице 1 представлены основные связанные с белком уремиические вещества, обладающие выраженным токсическим эффектом.

Остановимся на двух веществах, которым уделяется наибольшее внимание при исследовании уремиических токсинов - это пара-крезол (р-крезол) и индоксил-сульфат. Концентрация этих веществ в сыворотке крови увеличивается по мере ухудшения почечной функции и коррелирует с уровнем гломерулярной фильтрации [7, 8, 9, 10]. В опытах *in vitro* был продемонстрирован их токсический эффект [11]. Оказалось, что эти структуры являются факторами риска смертности при ХПН [8, 9, 10].

Установлено, что индоксил сульфат и р-крезол сульфат образуются в кишечнике. При воздействии кишечных бактерий на непереваренные белки синтезируется большое количе-

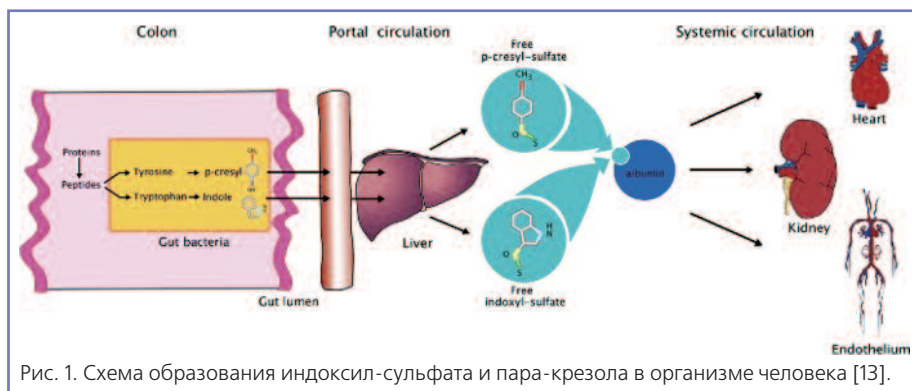


Рис. 1. Схема образования индоксил-сульфата и пара-крезола в организме человека [13].

ство индолов и фенолов. Их накопление приводит к нарушению многих функций человеческого организма. Эти два соединения являются прототипами целого семейства связанных с белками уремиических токсинов [12, 13].

В кишечнике триптофан метаболизируется кишечной флорой до индола, а после всасывания в печени образуется индоксил сульфат. Р-крезол возникает в результате метаболизма тирозина и фенилаланина, затем образуется 4-гидроксифенилуксусная кислота, при декарбоксилировании которой синтезируется р-крезол [14, 15]. После прохождения через слизистую кишечника под воздействием цитозо-

левой сульфотрансферазы образуется р-крезол сульфат. Р-крезол присутствует в кровотоке в виде этого конъюгата (рис. 1). В большинстве клинических исследованиях р-крезол определялся после кислотного гидролиза, в результате которого из одной молекулы р-крезол сульфата образуется одна молекула р-крезола, что и позволило судить о непосредственном содержании основного уремиического токсина р-крезола [16, 17].

Оба токсина экскретируются почками путем тубулярной канальцевой секреции, поэтому они накапливаются в крови больных с нарушенной функцией почек [18, 19]. Считают, что

Таблица 1. Уремиические токсины и их биологические эффекты [6]

| Уремический токсин   | Биологический эффект  |
|--|---|
| AGE (advanced glycation end products) - конечные продукты гликозилирования   | Воспаление, сосудистые заболевания  |
| СМРФ (carboxy-methyl-propyl-furanpropionic acid)-фуранкарбоксилловая кислота | Влияние на связывание с белком лекарственных соединений, влияние на детоксификацию, нейропатия, анемия  |
| Цитокины   | Воспаление, нарушение питания, анемия   |
| Диметилгуанидины   | Торможение активности кальций-АТФ-азы   |
| Гиппуровая кислота   | Влияние на связывание с белком лекарственных веществ, снижение толерантности к глюкозе  |
| Гомоцистеин  | Заболевания сосудов, влияние на детоксификацию  |
| Индол-3-уксусная кислота   | Влияние на связывание с белком лекарственных веществ, нейропатия, цитотоксичность   |
| Индоксил-сульфат   | Снижение почечной функции, функции щитовидной железы, влияние на связывание с белком лекарственных веществ, влияние на детоксификацию, нарушение функции эндотелия и репаративных процессов, индукция оксидативного стресса, стимуляция процесса кальцификации аорты, торможение пролиферации гладкомышечных волокон, стимуляция процесса резистентности остеокластов к паратгормону. |
| Кинуруенин   | Нейропатия  |
| Лептин   | Нарушение питания   |
| Пара-крезол сульфат (р-крезол)   | Воспаление, увеличение количества свободных радикалов, выделение эндотелиальных микрочастиц.  |
| Фенолы   | Нарушение функции иммунной системы, нейропатия  |
| Фенилуксусная кислота  | Торможение синтеза NO   |
| Хинолиновая кислота  | Нейропатия  |

эти два вещества оказывают непосредственное повреждающее действие на почечную паренхиму путем индукции воспалительного процесса за счёт усиления экспрессии профибротических цитокинов таких, как трансформирующий фактор роста бета 1 (TFG 1) [20, 21].

Показано, что введение индоксил сульфата крысам вызывало развитие фиброза почек [22], а его введение крысам с повышенным артериальным давлением приводило к экспрессии трансмембранного белка клеток, провоцировало старение клеток, сопровождавшееся фиброзом почечной паренхимы [23].

Существует огромное количество токсинов, имеющих прямое отношение к развитию сердечно-сосудистых нарушений на фоне уремии. Уже давно было показано, что р-крезол *in vivo* оказывает прямое воздействие на функцию эндотелиального барьера, пролиферацию эндотелиальных клеток и репаративные процессы в ране, но до сих пор не доказано повреждающее действие р-крезол сульфат на клетки сосудов *in vitro* [24, 25].

С другой стороны известно, что р-крезол сульфат, а не р-крезол оказывает провоспалительный эффект на нестимулированные лейкоциты *in vitro*, что позволяет предположить наличие прямого повреждающего действия р-крезол сульфата на сосуды больных с заболеваниями почек [26].

Кроме выраженного профибротического эффекта, индоксил сульфат способствует хроническим заболеваниям сосудов путем торможения репаративных процессов в эндотелии и стимуляции пролиферации гладкомышечных клеток [27]. Индоксил сульфат может вызывать дисфункцию эндотелия, так как способен провоцировать оксидативный стресс и индукцию процесса сенесценции эндотелия [28]. В последних исследованиях были получены парадоксальные результаты, которые показали, что в отличие от хронического заболевания почек, на фоне которых индоксил сульфат оказывал прооксидантный эффект, при нормальных физиологических условиях он обладал антиоксидантными свойствами [29].

До последнего времени выведение из организма соединений связанных с белком считалось безнадежной задачей. Высокопоточный диализ не показывал преимущества перед стандартным гемодиализом, то есть практически не был

способен удалять эти вещества. Напротив, ежедневный, проводившийся в течение длительного времени гемодиализ приводил к снижению содержания этих соединений в крови [30]. Только недавно было показано, что оптимальная конвективная стратегия гемодиализа позволяет выводить значительно большее количество связанных с белком уремических токсинов по сравнению со стандартным диализом на фоне гемодиализации [31]. В остром эксперименте было продемонстрировано преимущество этой тактики по сравнению с гемодиализом на высокопроницаемых мембранах, причем постдилюционная гемодиализация имела большие преимущества по сравнению с преддилюционной гемодиализацией [32, 33].

Было установлено, что постдилюционная гемодиализация в большей степени уменьшала преддиализные концентрации связанных с белком уремических токсинов по сравнению с гемодиализом на высокопроницаемых мембранах. Однако если результаты острого эксперимента продемонстрировали выраженное уменьшение содержания этих веществ, длительное применение этой технологии диализа показало неоднозначные результаты [34].

В последние годы начались разработки методов по удалению уремических токсинов через кишечник. Известно, что индолы и р-крезол вырабатываются в кишечнике из аминокислот кишечной флорой. Причем при уменьшении фильтрационной функции почек синтез этих соединений усиливается [35, 36]. Известно, что содержание уремических токсинов тесно связанных с белком у больных ХПН можно уменьшить соблюдением безбелковой диеты, применением пробиотиков и сорбентов [37, 3, 39]. Все эти методики уменьшают количество уремических токсинов, но до сих пор не было показано, что они улучшают состояние больного.

В настоящее время наибольшего внимания заслуживает сорбент AST-120, который уменьшает не только концентрацию индоксил-сульфата [40] и других уремических токсинов связанных с белком [41], но и позволяет отложить время начала программного гемодиализа у больного с ХПН [42], замедлить процесс снижения гломерулярной фильтрации [43], и приводит к увеличению продолжительности жизни больного после начала диализной терапии [44].

Следует отметить, что методы экстракорпоральной адсорбции в этом плане являются определяющими. Интересны исследования по фракционной сепарации плазмы больных ХПН с последующей адсорбцией на аппарате, напоминающим по функции искусственную печень. На группе уремических больных была продемонстрирована выраженная абсорбция на специальных сорбентах связанных с белком уремических токсинов [45]. Однако сорбционная терапия осложнилась возникновением тромбозов из-за одновременного выведения из организма антитромботических факторов [46]. Перитонеальный диализ по клиренсовым характеристикам не продемонстрировал преимущества перед высокопоточным гемодиализом [47]. Однако при перитонеальном диализе в крови наблюдаются невысокие концентрации связанных с белком уремических токсинов на фоне их низких клиренсов [48]. Считают, что при этом виде диализа должна быть более низкая способность кишечной флоры вырабатывать токсины [49]. Трансплантация почки приводит к снижению концентрации в крови р-крезола и индоксил сульфата, что коррелирует с уровнем гломерулярной фильтрации пересаженной почки [50].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

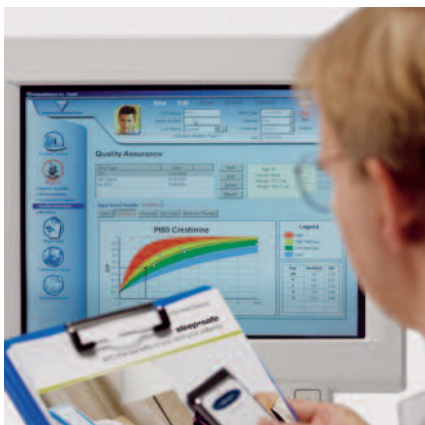
Накапливается все большее количество информации о повреждающем эффекте на сердечно-сосудистую систему и другие органы больного ХПН связанных с белком уремических токсинов. Лабораторные и клинические данные показывают, что имеется взаимосвязь между концентрацией этих веществ, клиническим течением и исходом заболевания. Удаление этих соединений из организма больного сильно ограничено при применении стандартного гемодиализа, но может быть оптимизировано при применении конвекционных методов их выведения. Добавляет оптимизм и разработка методов воздействия на метаболизм кишечных бактерий и интерстениальных адсорбентов, удаляющих продукты их жизнедеятельности. Трансплантация почки приводит и к снижению концентрации уремических токсинов. Не вызывает сомнения тот факт, что концентрация в организме больного ХПН связанных с белком уремических токсинов увеличивается при снижении скорости гломерулярной фильтрации. ■





## FRESENIUS MEDICAL CARE

Компания Fresenius Medical Care является крупнейшим производителем медицинского оборудования и расходных материалов для заместительной почечной терапии



Главный офис: Fresenius Medical Care Deutschland GmbH · 61346 Bad Homburg v. d. H. · Германия  
Тел. +49 (0) 6172-609-0 · Факс +49 (0) 6172-609-2191

Россия: ЗАО «Фрезениус СП» · 117630, Россия, Москва, ул. Воронцовские пруды, д. 3  
Тел./факс (495) 789 6455

E-mail: [represent.ru@fmc-ag.com](mailto:represent.ru@fmc-ag.com), [sales.ru@fmc-ag.com](mailto:sales.ru@fmc-ag.com), [marketing.ru@fmc-ag.com](mailto:marketing.ru@fmc-ag.com) · Web: [www.fresenius.ru](http://www.fresenius.ru) · <http://russia.fmc-ag.com>

Филиал в Санкт-Петербурге. Тел.: (812) 449 0484 / 449 0485

Филиал в Новосибирске. Тел.: (383) 355 5871 / 355 4369

Филиал в Казани. Тел.: (843) 297 6621 / 297 6623

**Ключевые слова:** хроническая почечная недостаточность, уремические токсины, пара-крезол, гемодиализ.

**Key words:** chronic kidney failure, uremic toxins, para-cresol, hemodialysis.

## ЛИТЕРАТУРА

- Vanholder R, De Smet R, Glorieux G, Argilés A, Baurmeister U, Brunet P, Clark W, Cohen G, De Deyn PP, Deppisch R, Descamps-Latscha B, Henle T, Jörres A, Lemke HD, Massy ZA, Passlick-Deetjen J, Rodriguez M, Stegmayr B, tenwinkel P, Tetta C, Wanner C, Zidek W. Review on uremic toxins: classification, concentration, and interindividual variability. // *Kidney Int.* 2003. Vol. 63, N 5. P.1934-1943.
2. Bergstrom J, Furst P. Uremic toxins. // *Kidney Int Suppl.* 1978. Vol. 8. P. 9-12
3. Rutkowski P. Kliniczne i metaboliczne następstwa zatrucia mocznicowego. // *Przegl Lek.* 2006. Vol. 63, N 4. P. 209-217.
4. Vanholder R, De Smet R, Lameire NH. Redesigning the map of uremic toxins. // *Contrib Nephrol.* 2001. Vol. 133. P. 42-70.
5. Jourde-Chiche N, Dou L, Cerini C, Dignat-George F, Vanholder R, Brunet P. Protein-bound toxins—update 2009. // *Semin Dial.* 2009. Vol. 22, N 4. P. 334-339.
6. Vanholder R, Schepers E, Pletinck A, Neiryneck N, Glorieux G. An Update on Protein-Bound Uremic Retention Solutes. // *J Ren Nutr.* 2012. Vol. 22, N 1. P. 90-94.
7. De Smet R, David F, Sandra P, Van Kaer J, Lesaffer G, Dhondt A, Lameire N, Vanholder R. A sensitive HPLC method for the quantification of free and total p-cresol in patients with chronic renal failure. // *Clin Chim Acta.* 1998. Vol. 278, N 1. P. 1-21.
8. Liabeuf S, Barreto DV, Barreto FC, Meert N, Glorieux G, Schepers E, Temmar M, Choukroun G, Vanholder R, Massy ZA. Free p-cresylsulphate is a predictor of mortality in patients at different stages of chronic kidney disease. // *Nephrol Dial Transplant.* 2010. Vol. 25, N 4. P. 1183-1191.
9. Barreto FC, Barreto DV, Liabeuf S, Meert N, Glorieux G, Temmar M, Choukroun G, Vanholder R, Massy ZA. Serum indoxyl sulfate is associated with vascular disease and mortality in chronic kidney disease patients. // *Clin J Am Soc Nephrol.* 2009. Vol. 4, N 10. P. 1551-1558.
10. Meijers BK, Claes K, Bammens B, de Loo H, Viaene L, Verbeke K, Kuypers D, Vanrenterghem Y, Evenepoel P. p-Cresol and cardiovascular risk in mild-to-moderate kidney disease. // *Clin J Am Soc Nephrol.* 2010. Vol. 5, N 7. P. 1182-1189.
11. Vanholder R, Massy Z, Argilés A, Spasovski G, Verbeke F, Lameire N. Chronic kidney disease as cause of cardiovascular morbidity and mortality. // *Nephrol Dial Transplant.* 2005. Vol. 20, N 6. P. 1048-1056.
12. Vanholder R, van Laecke S, Glorieux G. What is new in uremic toxicity? // *Pediatr Nephrol.* 2008. Vol. 23, N 8. P. 1211-1221.
13. Meijers BK, Evenepoel P. The gut-kidney axis: indoxyl sulfate, p-cresyl sulfate and CKD progression. // *Nephrol Dial Transplant.* 2011. Vol. 26, N 3. P. 759-761.
14. De Smet R, van Kaer J, van Vlem B, de Cubber A, Brunet P, Lameire N, Vanholder R. Toxicity of free p-cresol: A prospective and cross-sectional analysis. // *Clin Chem.* 2003. Vol. 49, N 3. P. 470-478.
15. Curtius HC, Mettler M, Ettliger L. Study of the intestinal tyrosine metabolism using stable isotopes and gas chromatography-mass spectrometry. // *J Chromatogr.* 1976. Vol. 126. P. 569-580.
16. Burchell B, Coughtrie MW. Genetic and environmental factors associated with variation of human xenobiotic glucuronidation and sulfation. // *Environ Health Perspect.* 1997. Vol. 105, Suppl. 4. P. 739-747.
17. Vanholder R, Bammens B, de Loo H, Glorieux G, Meijers B, Schepers E, Massy Z, Evenepoel P. Warning: The unfortunate end of p-cresol as a uremic toxin. // *Nephrol Dial Transplant.* 2011. Vol. 26, N 5. P. 1464-1467.
18. Niwa T. Phenol and p-cresol accumulated in uremic serum measured by HPLC with fluorescence detection. // *Clin Chem.* 1993. Vol. 39, N 1. P. 108-111.
19. De Smet R, David F, Sandra P, van Kaer J, Lesaffer G, Dhondt A, Lameire N, Vanholder R. A sensitive HPLC method for the quantification of free and total p-cresol in patients with chronic renal failure. // *Clin Chim Acta.* 1998. Vol. 278, N 1. P. 1-21.
20. Niwa T, Ise M. Indoxyl sulfate, a circulating uremic toxin, stimulates the progression of glomerular sclerosis. // *J Lab Clin Med.* 1994. Vol. 124, N 1. P. 96-104.
21. Miyazaki T, Ise M, Hirata M, Endo K, Ito Y, Seo H, Niwa T. Indoxyl sulfate stimulates renal synthesis of transforming growth factor-beta 1 and progression of renal failure. // *Kidney Int Suppl.* 1997. Vol. 63. P. 211-214.
22. Enomoto A, Takeda M, Tojo A, Sekine T, Cha SH, Khamdang S, Takayama F, Aoyama I, Nakamura S, Endou H. Role of organic anion transporters in the tubular transport of indoxyl sulfate and the induction of its nephrotoxicity. // *J Am Soc Nephrol.* 2002. Vol. 13, N 7. P. 1711-1720.
23. Adijiang A, Shimizu H, Higuchi Y, Nishijima F, Niwa T. Indoxyl sulfate reduces klotho expression and promotes senescence in the kidneys of hypertensive rats. // *J Ren Nutr.* 2011. Vol. 21, N 1. P. 105-109.
24. Dou L, Bertrand E, Cerini C, Faure V, Sampol J, Vanholder R, Berland Y, Brunet P. The uremic solutes p-cresol and indoxyl sulfate inhibit endothelial proliferation and wound repair. // *Kidney Int.* 2004. Vol. 65, N 2. P. 442-451.
25. Cerini C, Dou L, Anfoso F, Sabatier F, Moal V, Glorieux G, de Smet R, Vanholder R, Dignat-George F, Sampol J. P-cresol, a uremic retention solute, alters the endothelial barrier function in vitro. // *Thromb Haemost.* 2004. Vol. 92, N 1. P. 140-150.
26. Schepers E, Meert N, Glorieux G, Goeman J, van der Eycken J, Vanholder R. P-cresylsulphate, the main in vivo metabolite of p-cresol, activates leucocyte free radical production. // *Nephrol Dial Transplant.* 2007. Vol. 22, N 2. P. 592-596.
27. Dou L, Bertrand E, Cerini C, Faure V, Sampol J, Vanholder R, Berland Y, Brunet P. The uremic solutes p-cresol and indoxyl sulfate inhibit endothelial proliferation and wound repair. // *Kidney Int.* 2004. Vol. 65, N 2. P. 442-451.
28. Yu M, Kim YJ, Kang DH. Indoxyl sulfate-induced endothelial dysfunction in patients with chronic kidney disease via an induction of oxidative stress. // *Clin J Am Soc Nephrol.* 2011. Vol. 6, N 1. P. 30-39.
29. Miyamoto Y, Watanabe H, Otagiri M, Maruyama T. New insight into the redox properties of uremic solute indoxyl sulfate as a pro- and anti-oxidant. // *Ther Apher Dial.* 2011. Vol. 15, N 2. P. 129-131.
30. Fagugli RM, De Smet R, Buoncristiani U, Lameire N, Vanholder R. Behavior of non-protein-bound and proteinbound uremic solutes during daily hemodialysis. // *Am J Kidney Dis.* 2002. Vol. 40, N 2. P. 339-347.
31. Meert N, Beerenhout C, Schepers E, Glorieux G, Kooman J, Vanholder R. Evolution of protein-bound uremic solutes during predilution haemofiltration. // *J Nephrol.* 2009. Vol. 22, N 3. P. 352-357.
32. Meert N, Eloit S, Schepers E, Lemke HD, Dhondt A, Glorieux G, Van Landschoot M, Waterloos MA, Vanholder R. Comparison of removal capacity of two consecutive generations of high flux dialysers during different treatment modalities. // *Nephrol Dial Transplant.* 2011. Vol. 26, N 8. P. 2624-2630.
33. Meert N, Eloit S, Waterloos MA, Van Landschoot M, Dhondt A, Glorieux G, Ledeb I, Vanholder R. Effective removal of protein-bound uremic solutes by different convective strategies: a prospective trial. // *Nephrol Dial Transplant.* 2009. Vol. 24, N 2. P. 562-570.
34. Meert N, Waterloos MA, Van Landschoot M, Dhondt A, Ledeb I, Glorieux G, Goeman J, Van der Eycken J, Vanholder R. Prospective evaluation of the change of predialysis protein-bound uremic solute concentration with postdilution online hemodiafiltration. // *Artif Organs.* 2010. Vol. 34, N 7. P. 580-58.
35. Schepers E, Glorieux G, Vanholder R. The gut: the forgotten organ in uremia? // *Blood Purif.* 2010. Vol. 29, N 2. P. 130-136.
36. Bammens B, Verbeke K, Vanrenterghem Y, Evenepoel P. Evidence for impaired assimilation of protein in chronic renal failure. // *Kidney Int.* 2003. Vol. 64, N 6. P. 2196-2203.
37. Ling WH, Hanninen O. Shifting from a conventional diet to an uncooked vegan diet reversibly alters fecal hydrolytic activities in humans. // *J Nutr.* 1992. Vol. 122, N 4. P. 924-930.
38. Birkett A, Muir J, Phillips J, Jones G, O'Dea K. Resistant starch lowers fecal concentrations of ammonia and phenols in humans. // *Am J Clin Nutr.* 1996. Vol. 63, N 5. P. 766-772.
39. Meijers BK, De Preter V, Verbeke K, Vanrenterghem Y, Evenepoel P. p-Cresyl sulfate serum concentrations in haemodialysis patients are reduced by the prebiotic oligofructose-enriched inulin. // *Nephrol Dial Transplant.* 2010. Vol. 25, N 1. P. 219-224.
40. Schulman G, Agarwal R, Acharya M, Berl T, Blumenthal S, Kopyt N. A multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-ranging study of AST-120 (Kremezin) in patients with moderate to severe CKD. // *Am J Kidney Dis.* 2006. Vol. 47, N 4. P. 565-577.
41. Kikuchi K, Itoh Y, Tateoka R, Ezawa A, Murakami K, Niwa T. Metabolomic search for uremic toxins as indicators of the effect of an oral sorbent AST-120 by liquid chromatography/tandem mass spectrometry. // *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci.* 2010. Vol. 878, N 20. P. 2997-3002.
42. Ueda H, Shibahara N, Takagi S, Inoue T, Katsuoka Y. AST-120, an oral adsorbent, delays the initiation of dialysis in patients with chronic kidney diseases. // *Ther Apher Dial.* 2007. Vol. 11, N 3. P. 189-195.
43. Akizawa T, Asano Y, Morita S, Wakita T, Onishi Y, Fukuhara S, Gejyo F, Matsuo S, Yorioka N, Kurokawa K. Effect of a carbonaceous oral adsorbent on the progression of CKD: a multicenter, randomized, controlled trial. // *Am J Kidney Dis.* 2009. Vol. 54, N 3. P. 459-467.
44. Ueda H, Shibahara N, Takagi S, Inoue T, Katsuoka Y. AST-120 treatment in pre-dialysis period affects the prognosis in patients on hemodialysis. // *Ren Fail.* 2008. Vol. 30, N 9. P. 856-860.
45. Meijers BK, Weber V, Bammens B, Dehaen W, Verbeke K, Falkenhagen D, Evenepoel P. Removal of the uremic retention solute p-cresol using fractionated plasma separation and adsorption. // *Artif Organs.* 2008. Vol. 32, N 3. P. 214-219.
46. Meijers BK, Verhamme P, Nevens F, Hoylaerts MF, Bammens B, Wilmer A, Arnout J, Vanrenterghem Y, Evenepoel P. Major coagulation disturbances during fractionated plasma separation and adsorption. // *Am J Transplant.* 2007. Vol. 7, N 9. P. 2195-2199.
47. Evenepoel P, Bammens B, Verbeke K, Vanrenterghem Y. Superior dialytic clearance of beta(2)-microglobulin and p-cresol by high-flux hemodialysis as compared to peritoneal dialysis. // *Kidney Int.* 2006. Vol. 70, N 4. P. 794-799.
48. Pham NM, Recht NS, Hostetter TH, Meyer TW. Removal of the protein-bound solutes indican and p-cresol sulfate by peritoneal dialysis. // *Clin J Am Soc Nephrol.* 2008. Vol. 3, N 1. P. 85-90.
49. Vanholder R, Meert N, Van Biesen W, Meyer T, Hostetter T, Dhondt A, Eloit S. Why do patients on peritoneal dialysis have low blood levels of proteinbound solutes? // *Nat Clin Pract Nephrol.* 2009. Vol. 5, N 3. P. 130-131.
50. Huang ST, Shu KH, Cheng CH, Wu MJ, Yu TM, Chuang YW, Chen CH. Serum total p-cresol and indoxyl sulfate correlated with stage of chronic kidney disease in renal transplant recipients. // *Transplant Proc.* 2012. Vol. 44, N 3. P. 621-624.



# 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



# Морфологическая характеристика реакции тканей мочевого пузыря и влагалища на фиксацию к ним сетчатых полипропиленовых имплантатов в эксперименте

**Morphologic changes in urinary bladder and vagina tissues after polypropylene mesh implantation.**  
Experimental study

*A.D. Kaprin, V.B. Filimonov,  
R.V. Vasin, I.V. Vasina,  
I.V. Vasin, A.A. Kostin*

Vaginal surgery for pelvic organ prolapse using mesh polypropylene implants (Prolift, Johnson&Johnson, USA; AMS Elevate, USA) is pathogenetic treatment of fascial reconstruction in patients with connective tissue defects. One of the shortcomings of these commercial sets is rather high cost. In this study for the first time we have compared the reaction of the bladder and vagina tissues to the implantation of the type I polypropylene meshes (Prolift, Johnson&Johnson, USA, and Gyneflex, Lyntex, Russia). Here we present the morphological peculiarities of tissue response depending on the type of braiding, size of mesh cells, mesh structure and physical / chemical properties of the mesh.

Microscopic and ultrastructural changes in the implantation area in all experimental animals showed the development of the aseptic inflammatory response (after 7 days) and then, primarily fibroplastic response (after 14, 21, 30 and 60 days). There were now significant inflammation response or excessive tissue growth detected.

According to the obtained data, these two types of meshes are biologically inert in case of their fixation to the bladder and implantation into vagina wall. Histologically there were no differences for studied meshes.

*А.Д. Каприн<sup>1</sup>, В.Б. Филимонов<sup>1,2</sup>, Р.В. Васин<sup>1,2</sup>, И.В. Васина<sup>2</sup>,  
И.В. Васин<sup>2</sup>, А.А. Костин<sup>1</sup>*

<sup>1</sup>Кафедра урологии с курсом онкоурологии ФПК МР РУДН.

<sup>2</sup>Областная клиническая больница, г. Рязань.

**П**роблема хирургического лечения тазового пролапса остается весьма актуальной. По данным различных авторов, от 15 до 30% женщин репродуктивного и пожилого возраста страдают данным заболеванием [1,2]. Olsen AL и соавт. обследовали 149 554 женщины в США и обнаружили, что у 11,1% существует риск подвергнуться операции по поводу тазового пролапса или недержания мочи, а у 29,2% из них уже имелся рецидив заболевания [3]. В России, по данным профилактических осмотров, у 60% женщин выявлены различные отклонения/заболевания: ректоцеле, опущение стенок влагалища и матки, недержание мочи при напряжении, деформация промежности и шейки матки, геморрой, хронические запоры, хронические трещины заднего прохода [4].

До недавнего времени хирургическое лечение пролапса гениталий выполнялось с использованием собственных тканей, что давало до 40% рецидивов [5]. Это вполне объяснимо, так как традиционные методы хирургической коррекции тазового пролапса основаны на использовании заведомо несостоятельных собственных тканей. В настоящее время разработаны различные хирургические

методы лечения тазового пролапса у женщин с использованием синтетических имплантатов и тканей трансплантатов доноров [6].

В 2008г. Jia X с соавт. опубликовали систематический обзор и мета-анализ 49 исследований, включавших данные обследования 4 569 женщин с тазовым пролапсом, подвергшихся операции с использованием сетчатого имплантата (Mesh) или «биологических» сеток (аутологичных и гетерологичных тканей доноров). Показано, что использование сетчатых имплантатов и тканей доноров уменьшает количество рецидивов по сравнению с операциями с использованием собственных тканей. Риск рецидива тазового пролапса составил: 8,8% (48 случаев из 548) при использовании нерассасывающейся синтетической сетки; 23,1% (63 случая из 273) при использовании рассасывающейся синтетической сетки; 17,9% (186 случаев из 1041) при использовании аутологичных и гетерологичных тканей доноров [7].

Экстраперитонеальный неофасциогенез при помощи сетчатого полипропиленового имплантата является патогенетически обоснованным методом лечения опущения и выпадения внутренних половых органов и позволяет повысить эффек-

тивность хирургического лечения у пациенток с заведомо несостоятельной соединительной тканью [8].

Существенным недостатком применения стандартных наборов для лечения генитального пролапса с применением синтетических имплантатов (Prolift, Johnson&Johnson, USA и AMS Elevate, USA) является высокая стоимость, что ограничивает возможность их использования.

В этой связи изучение воздействия полипропиленового имплантата на окружающие в месте имплантации ткани является одной из важных задач тазовой хирургии. Морфологическое изучение в эксперименте на животных особенностей ответной реакции тканей в месте имплантации полипропиленовых сеток типа I позволяет дать адекватную оценку этим сеткам в зависимости от варианта их плетения, величины ячеек, структуры и физико-химических свойств.

Цель исследования: при помощи морфологических методов изучить особенности гистологической картины, в том числе реакцию системы гистиона, при использовании полипропиленовых сеток «Prolift» (Johnson&Johnson, USA) и «Гинефлекс» (Линтекс, Россия) при фиксации их к мочевому пузырю и имплантации в стенку влагалища.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Экспериментальная работа проведена на 30 кроликах-самках породы Шиншилла весом 3,5 - 4,0 кг. В табл. 1 представлена характеристика эксперимента: вид полипропиленовой сетки, место фиксации импланта и сроки выведения животных из экспери-



Рис 1. Полипропиленовый имплантат уложен по передней поверхности мочевого пузыря

мента. Условия эксперимента соответствовали международным требованиям для проведения научных исследований с участием живых организмов.

В работе использовались два вида полипропиленовых сеток - «Prolift» (Johnson&Johnson, USA) и «Гинефлекс» (Линтекс, Россия). «Гинефлекс» (Линтекс, Россия) – облегченный, мягкий сетчатый имплантат для реконструкции тазового дна, обладающий высокой объемной пористостью (93%). Его состав: полипропиленовые и поливинилиденфторидные мононити диаметром 0,09 мм; толщина сетки 0,37мм, поверхностная плотность 40 г/м<sup>2</sup>. «Prolift» (Johnson&Johnson, USA) – сетчатый имплантат, выполненный из легковесного (42,7 гр/м<sup>2</sup>), тонкого (0,42 мм), монофиламентного, плетеного, макропористого полипропиленового материала Prolene Soft.

Все животные оперированы в асептических условиях, под наркозом (премедикация – атропин 0,5-0,6 мг/кг + димедрол 0,3-0,4 мг/кг; наркоз – Zoletil 50 фирмы Virbac 0,03 мл/кг + «Ксила» 0,05 мл/кг). Выполняли нижнюю срединную лапарото-

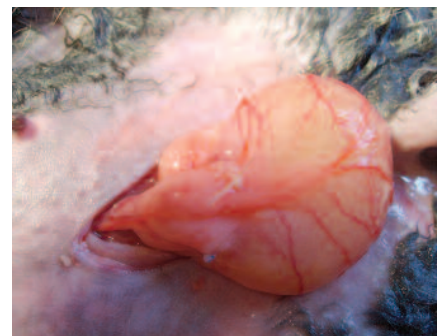


Рис 2. Перитонизация мочевого пузыря с фиксированным к нему полипропиленовым имплантатом



Рис 3. Полипропиленовый имплантат позиционируется в стенке влагалища

мию, обнажали переднюю поверхность мочевого пузыря. Проводили укладку полипропиленового имплантата размером 1,0×1,0 см на переднюю поверхность мочевого пузыря: 15 кроликам - сетка «Prolift» (Johnson&Johnson, USA) и 15 кроликам - сетка «Гинефлекс» (Линтекс, Россия) (рис. 1). Имплантат, уложенный на переднюю стенку мочевого пузыря, укрывали висцеральной брюшиной, рану послойно ушивали (рис. 2). Тем же животным разрезали стенку влагалища, полипропиленовый имплантат размером 0,5×0,5см позиционировали в стенку влагалища (15 кроликам - сетка «Prolift» (Johnson&Johnson, USA) и 15 кроликам - сетка «Гинефлекс» (Линтекс, Россия), рану ушивали (рис. 3). В послеоперационном периоде в течение 7 дней проводили профилактическую антибактериальную терапию препаратом цефтриаксон (ceftriaxonum) 50 мг/кг в сутки.

На 7, 14, 21, 30, 60 дни после оперативного вмешательства животных выводили из эксперимента с помощью внутривенного введения 15 мл воздуха или передозировки

Таблица 1. Характеристика эксперимента

| Вид полипропиленовой сетки             | Место фиксации полипропиленового имплантата | Количество животных и сроки выведения их из эксперимента (сутки) |    |    |    |    |
|--|---|--|----|----|----|----|
|  |   | 7  | 14 | 60 | 30 | 60 |
| Сетка «Prolift» (Johnson&Johnson, USA) | Передняя стенка мочевого пузыря             | 3  | 3  | 3  | 3  | 3  |
|  | Стенка влагалища                            |  |    |    |    |    |
| Сетка «Гинефлекс» (Линтекс, Россия)    | Передняя стенка мочевого пузыря             | 3  | 3  | 3  | 3  | 3  |
|  | Стенка влагалища                            |  |    |    |    |    |
| Итого                                  |   | 30   |    |    |    |    |



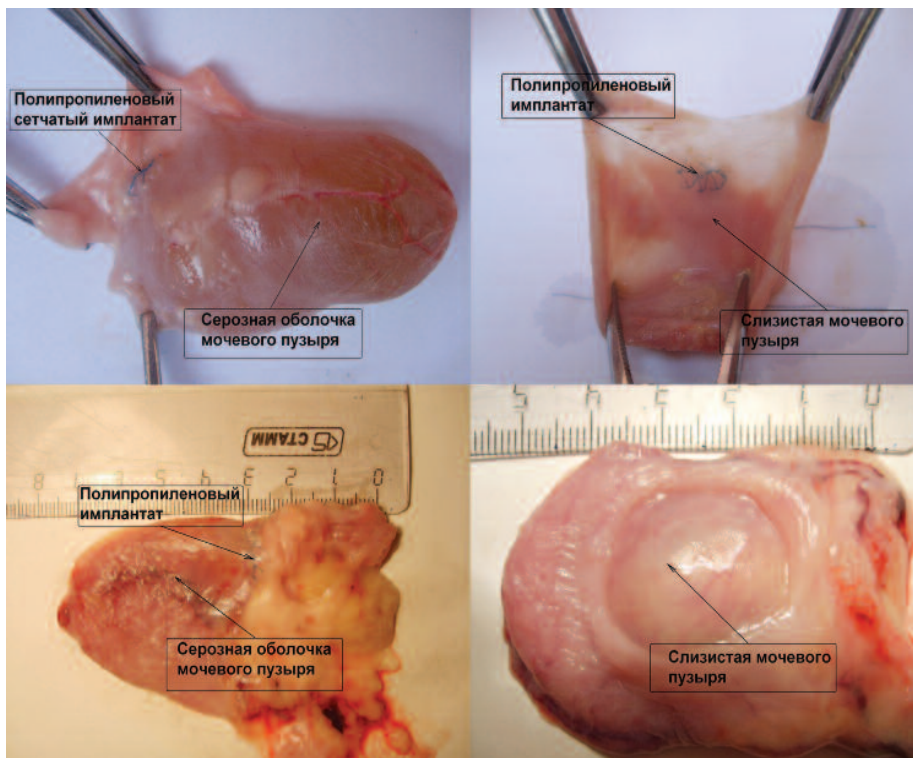


Рис. 4. Макропрепарат - мочевой пузырь (вскрытие через 1 месяц после операции): верхний ряд после имплантации сетки «Prolift», нижний ряд – «Гинефлекс»

лекарственных препаратов для проведения наркоза (Zoletil, «Ксила»). Изучали макроскопические изменения, микроскопически оценивали течение воспалительного процесса и ультраструктурные особенности в зоне имплантации полипропиленовой сетки.

Переднюю брюшную стенку животных рассекали продольным срединным разрезом. После ревизии брюшной полости иссекали мочевой пузырь с фиксированным к нему полипропиленовым имплантатом и участок

влагалища с имплантированной полипропиленовой сеткой. Полученный материал фиксировали в 10% растворе нейтрального формалина, промывался в проточной воде и подвергался препаровке. Затем препараты обезживали путем проводки через спирты возрастающей крепости и заливались в целлоидин-парафин.

После этого препараты окрашивали гематоксилином и эозином, по Шиффу и Клаусу-Гроссману на коллаген и накопление гликозаминогликанов.

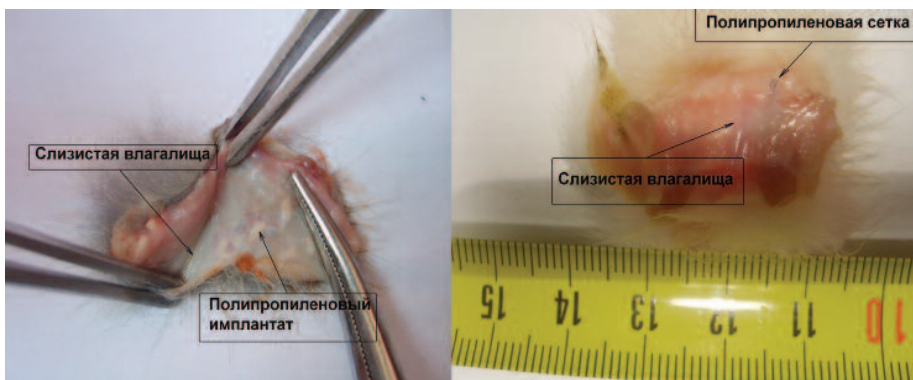


Рис. 5. Макропрепарат – слизистая влагалища в месте имплантации полипропиленовой сетки: слева - после имплантации сетки «Prolift», справа – «Гинефлекс»

Проводили электронно-микроскопическое исследование и оценивали фазу воспаления, состояние воспалительного инфильтрата, интенсивность синтеза коллагена и межточного вещества, формирование и состояние грануляционной и соединительной ткани, микроциркуляторное русло.

## РЕЗУЛЬТАТЫ

Средняя продолжительность операций в эксперименте при фиксации полипропиленового имплантата к передней поверхности мочевого пузыря составила:  $14,3 \pm 1,9$  минуты («Prolift»),  $14,7 \pm 1,6$  минуты («Гинефлекс»); позиционирование имплантата в стенку влагалища –  $10,2 \pm 2,8$  минуты («Prolift»),  $9,9 \pm 2,5$  минуты («Гинефлекс»). Интраоперационных и послеоперационных осложнений не было.

При макроскопической оценке характера изменений в брюшной полости и в месте фиксации полипропиленовых сеток («Prolift» и «Гинефлекс») к мочевому пузырю патологических изменений не выявлено. После вскрытия полости мочевого пузыря во всех 30 случаях обнаружено, что слизистая мочевого пузыря бледно-розового цвета, блестящая, через стенку мочевого пузыря просвечивался полипропиленовый имплантат без эрозирования слизистой. Оценивая макроскопические изменения во влагалище, у всех животных, выведенных из эксперимента в указанные выше сроки, слизистая влагалища была гладкая и блестящая, через нее просвечивалась полипропиленовая сетка (рис. 4, 5).

При исследовании гистологического материала стенки влагалища в месте имплантации полипропиленовых сеток на 7-й день после операции по периферии имплантата отмечается умеренное полнокровие сосудов, преимущественно артериального типа, умеренный отек стромы, не ярко выраженная лейкоцитарно-макро-



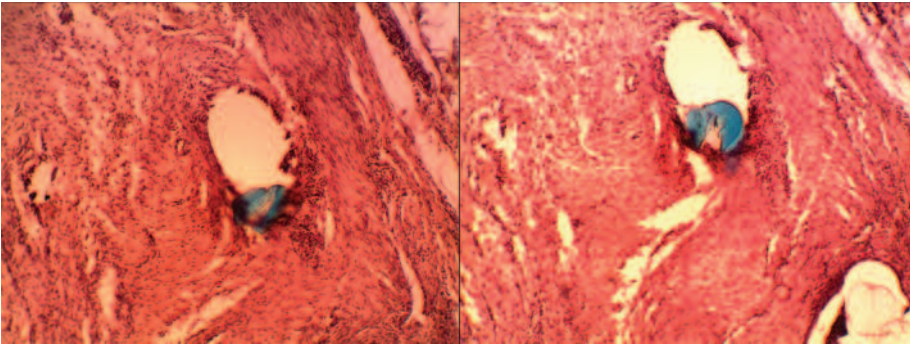


Рис. 6. Гистологические изменения в тканях влагалища кролика в месте имплантации полипропиленовой сетки на 7 сутки (в центре фотографии полипропиленовая нить синего цвета): слева - сетка «Prolift», справа – «Гинефлекс». Окраска гематоксилином и эозином. Ув. 200х

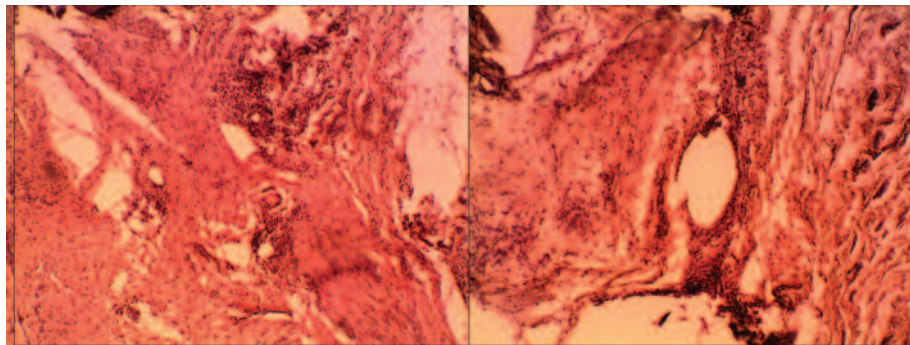


Рис. 7. Микропрепарат – реакция тканей стенки мочевого пузыря кролика вокруг полипропиленовой сетки на 7 сутки после ее имплантации (слева - сетка «Prolift», справа – «Гинефлекс»). Окраска гематоксилином и эозином. Ув. 200х

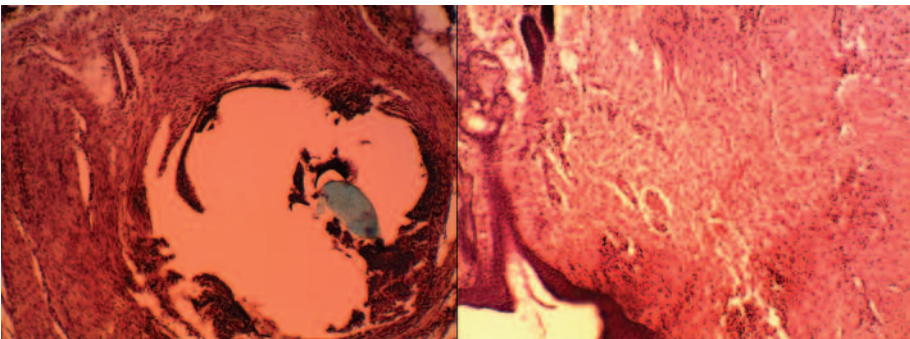


Рис. 8. Микропрепарат – реакция тканей стенки влагалища кролика на 14 сутки после имплантации полипропиленовой сетки: слева - сетка «Prolift», справа – «Гинефлекс». Окраска гематоксилином и эозином. Ув. 200х

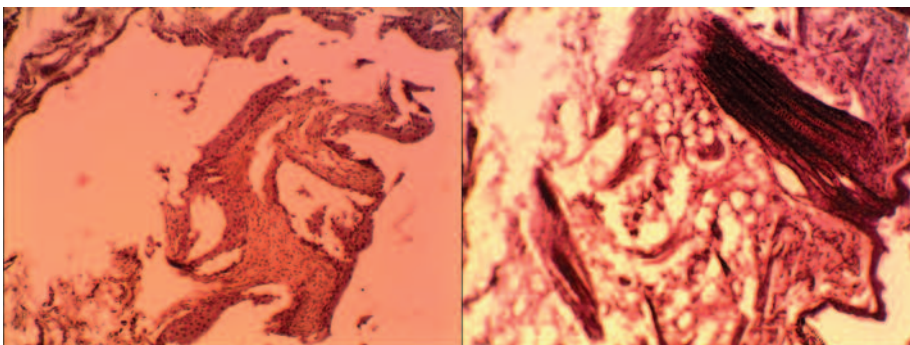


Рис. 9. Микропрепарат – реакция тканей стенки мочевого пузыря кролика вокруг полипропиленовой сетки на 14 сутки после ее имплантации: слева - сетка «Prolift», справа – «Гинефлекс». Окраска гематоксилином и эозином. Ув. 200х

фагальная реакция (фаза асептического воспаления) (рис. 6).

При гистологическом исследовании мочевого пузыря и паравезикулярной клетчатки в месте прикрепления полипропиленовых сеток через 7 суток после операции отмечается умеренно-выраженная реакция сосудистого русла в виде пареза мелких артериальных сосудов и артериол; плазматическое пропитывание стенок сосудов с периваскулярной плазморрагией и отеком стромы мочевого пузыря. В строме отмечается умеренная лейкоцитарная и макрофагальная инфильтрация (рис. 7). По периферии полипропиленовых имплантатов наблюдали умеренную дезорганизацию коллагеновых волокон и межуточного вещества.

На 14-й день после имплантации полипропиленовых сеток в стенку влагалища при микроскопическом исследовании выявили единичные фибробласты, гиперемию преимущественно в сосудах венозного типа, при этом клеточный инфильтрат состоял преимущественно из лейкоцитов, отмечены единичные эозинофилы, тучные клетки и умеренная плазматизация отдельных лимфоцитов (рис. 8).

На 14 сутки после фиксации полипропиленовой сетки к передней стенке мочевого пузыря наблюдали уменьшение интенсивности экссудативной фазы воспалительной реакции и начало стадии пролиферации. Отмечено уменьшение отека стромы, исчезновение периваскулярных кровоизлияний. Обнаружено изменение клеточного состава в инфильтрате: практически полностью отсутствовали нейтрофильные лейкоциты, преобладали макрофаги, лимфоциты, единичные эозинофилы, отмечается скопление фибробластов (рис. 9). При окраске на коллаген фиксировались вновь образованные коллагеновые волокна и накопление гликозаминогликанов. В околопузырной клетчатке наблюдали умеренную пролиферацию фибробластов и участки полиморфно-клеточной инфильтрации как островки формирования молодой грануляционной ткани. ■



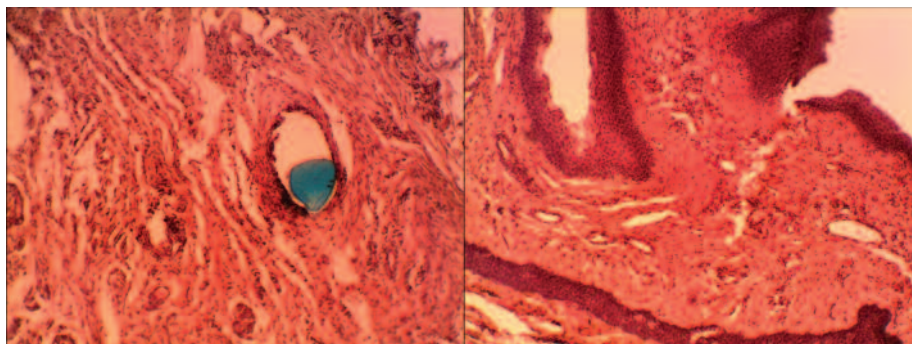


Рис. 10. Микропрепарат – реакция тканей влагалища кролика вокруг полипропиленовой сетки на 21 сутки после ее имплантации: слева - сетка «Prolift», справа – «Гинефлекс». Окраска гематоксилином и эозином. Ув. 200х

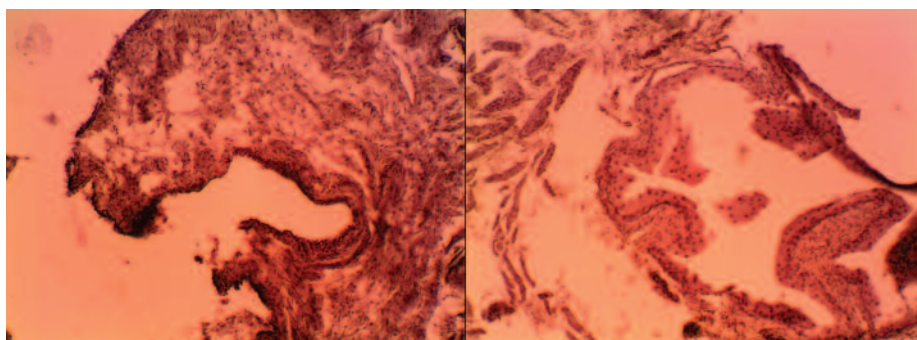


Рис. 11. Микропрепарат – реакция тканей стенки мочевого пузыря кролика на 21 сутки в зоне имплантации полипропиленовой сетки: слева - сетка «Prolift», справа – «Гинефлекс». Окраска гематоксилином и эозином. Ув. 200х

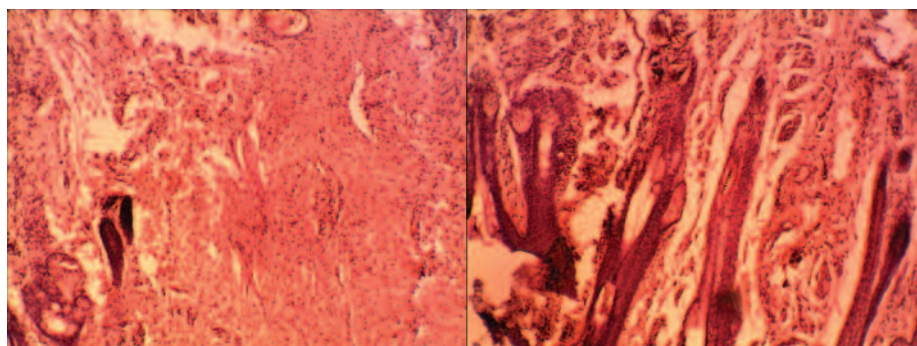


Рис. 12. Микропрепарат – реакция тканей влагалища кролика вокруг полипропиленовой сетки на 30 сутки после ее имплантации: слева - сетка «Prolift», справа – «Гинефлекс». Окраска гематоксилином и эозином. Ув. 200х

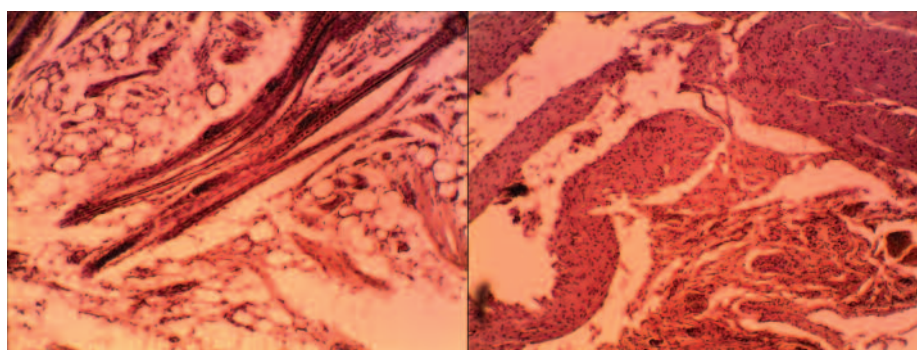


Рис. 13. Микропрепарат – реакция тканей стенки мочевого пузыря кролика на 30 сутки в зоне имплантации полипропиленовой сетки: слева - сетка «Prolift», справа – «Гинефлекс». Окраска гематоксилином и эозином. Ув. 200х

На 21й день после имплантации полипропиленовых сеток в стенку влагалища при микроскопии отмечали отсутствие венозной и артериальной гиперемии, снижение отечности стромы, клеточный инфильтрат состоял преимущественно из фибробластов, появились единичные вновь образуемые коллагеновые волокна (рис. 10).

На 21 сутки после фиксации полипропиленовых сеток к передней стенке мочевого пузыря наблюдали сформированную нежнотканную соединительную ткань без признаков воспалительной реакции окружающих тканей, отмечали интенсивное накопление гликозаминогликанов (рис. 11).

При гистологическом исследовании материала через 30 суток после фиксации полипропиленовых сеток к передней стенке мочевого пузыря и имплантации их в стенку влагалища мы не обнаружили каких-либо изменений воспалительного или склеротического характера в месте прикрепления сетки и по периферии места прикрепления. Через 60 суток после прикрепления полипропиленовых имплантатов мы наблюдали формирование тонкого слоя рубцовой соединительной ткани по периферии сетки (рис. 12, 13).

## ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Согласно литературным данным, существует множество экспериментальных работ по изучению особенностей тканевой реакции при имплантации различных видов полипропиленовых сеток в герниологии, но, к сожалению, мало изучено взаимодействие этих сеток при имплантации к стенке мочевого пузыря и в стенку влагалища.

Однако известно, что реакция тканей в месте имплантации сетчатого материала проходит определенные стадии. Так, имплантация большинства сетчатых материалов вызывает развитие острого или подострого воспаления с умеренным отеком и инфильтрацией полиморфноядерными лейкоцитами и макрофагами в течение 1-3 недель. Затем эти изменения переходят в хроническое воспаление, окружающее инородное тело, с одновременным формирова-

нием богатой коллагеновыми волокнами рубцовой ткани, образующей трехмерную структуру вокруг и внутри сетчатого имплантата. При этом число фибробластов и уровень васкуляризации имеют обратную корреляционную зависимость с длительностью воспалительной реакции, тогда как выраженное острое воспаление на начальных этапах имплантации вызывает образование значительного количества фиброзной ткани [9,10].

Оценка микроскопических и ультраструктурных особенностей в зоне имплантации полипропиленовых сеток экспериментальным животным показала во всех случаях развитие преимущественно асептической воспалительной реакции (через 7 суток) и затем преимущественно фибро-пластической (через 14, 21, 30 и 60 суток) реакции, при этом не отмечалось какой-либо заметной воспалительной реакции или избыточного тканевого роста. Динамика морфоло-

гических изменений тканей в месте имплантации исследуемых полипропиленовых сеток типа I («Prolift» (Johnson&Johnson, USA) и «Гинефлекс» (Линтекс, Россия) к стенке мочевого пузыря и в стенку влагалища не зависела от варианта их плетения, величины ячеек, структуры и физико-химических свойств. Таким образом, воспалительно-репаративная реакция с образованием рубца сопровождала имплантацию изучаемых сеток, а реакция на имплантацию полипропиленовых сеток как в ранние сроки после начала эксперимента, так и в отдаленные, была по основным признакам сходной и сопоставимой с результатами экспериментальных исследований в герниологии. Изученные нами полипропиленовые сетки характеризуются выраженной интеграцией с окружающими тканями в зоне имплантации, что позволяет их рекомендовать для использования в клинической практике.

Вместе с тем, следует отметить, что эксперименты на животных, имеют свои особенности, и результаты их не могут быть перенесены на ситуацию с человеком. Более благоприятный эффект использования новых сеток должен быть выявлен в рандомизированном исследовании в человеческой популяции.

## Выводы

Согласно полученным экспериментальным данным, изучаемые полипропиленовые сетки «Prolift» (Johnson&Johnson, USA) и «Гинефлекс» (Линтекс, Россия), при фиксации к мочевому пузырю и имплантации в стенку влагалища, являются биологически инертными синтетическими материалами. При сравнении гистологической картины в месте имплантации полипропиленовых сеток («Prolift» и «Гинефлекс») различий не отмечено. ■

**Ключевые слова:** тазовый пролапс, полипропиленовый сетчатый имплантат, экспериментальное исследование.

**Key words:** pelvic organ prolapse, polypropylene mesh, experimental study.

*В данном экспериментальном исследовании впервые дана сравнительная оценка реакции тканей мочевого пузыря и влагалища в месте имплантации сетки «Prolift» (Johnson&Johnson, USA), являющейся эталоном в лечении тазового пролапса на момент начала данной работы, и сетки «Гинефлекс» (Линтекс, Россия). (Прим. редакции).*

## ЛИТЕРАТУРА

- Кулаков В. И. Альтернативный подход к хирургической коррекции неправильных положений матки. // Акушерство и гинекология. 1995. № 6. С.36-39.
- Wattiez A. et al. Laparoscopic operations for stress incontinence and prolapsed. // Proc. of Int. Cong. Endoscopy for diagnosis and treatment of uterine pathology. I. – Moscow, 1997. – P. 165–173.
- Olsen A, Smith V, Bergstrom J, Colling JC, Clark AL. Epidemiology of surgically managed pelvic organ prolapse and urinary incontinence. // Obstet Gynecol. 1997. Vol. 89, N 4. P. 501-506.
- Куликовский В.Ф., Олейник Н.В. Тазовый пролапс у женщин: руководство для врачей. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. - 256 с.
- Пушкарь Д.Ю. Диагностика и лечение сложных и комбинированных форм недержания мочи у женщин: Дис. ... д-ра мед. наук. М., 1996. 258 с.
- MiklosJR, Kohli N, Moore RD. Levator plasty release and reconstruction of rectovaginal septum using allogenic dermal graft. // Int UrogynecolJ Pelvic Floor Dysfunct. 2002. Vol. 13. P. 44-46.
- Jia X, Glazener C, Mowatt G, MacLennan G, Bain C, Fraser C, Burr J. Efficacy and safety of using mesh or grafts in surgery for anterior and/or posterior vaginal wall prolapse: systematic review and meta-analysis. // BJOG. 2008. Vol. 115, N 11. P. 1350-1361.
- Шалаев О.Н., Царьков П.В., Васильева Т.Б., Озова М.М. Экстраперитонеальный неофасцеогенез у женщин репродуктивного возраста. // Материалы международного конгресса «Дисфункция тазового дна у женщин» М. 2008. С. 69.
- Klosterhalfen B, Klinge U, Hermanns B, Schumpelick V. Pathology of traditional surgical nets for hernia repair after long-term implantation in humans. //Chirurg. 2000. Vol. 71, N 1. P. 43-51.
- Дубова Е.А., Щеголев А.И., Чекмарева И.А., Филаткина Н.В., Чижов Д.В., Егиев В.Н. Тканевая реакция на имплантацию облегченных полипропиленовых сеток. // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 2006. № 12. С. 687-692.



# Результаты использования фибринового клея при оперативном лечении стриктур уретры

The results of the surgical treatment of urethral strictures using fibrin glue

*D. Yu. Pushkar, A. V. Jivov, M.-R.M. Ismailov, M.R. Bagaudinov*

**Aim:** to estimate the potential of fibrin glue "Biogluе-LAB" (Russia) to improve the results of the surgical treatment of urethral strictures in male patients.

**Materials and methods:** experimental part of investigation included 32 male rabbits of the *Shinshilla* genus: in 16 animals anastomosis was made using a fibrin glue and in 16 patients – without it. Clinical part of the investigation included 65 patients with urethral stricture who were operated using different techniques: augmentation urethroplasty using buccal graft for anterior urethral strictures, anastomotic urethroplasty using Turner-Warwick method in modification of Webster for bulbous and bulbous/membranous urethral strictures. Fibrin glue was used in 32 of these patients, in others (33 patients) the glue was avoided. All operations were performed by one surgeon.

**Results:** experimental part of investigation showed that implementation of the glue led to less scar formation and better neo-vascularization of the anastomosis region. Glue application during the clinical part of the investigation led to decreased operation time, better tightness of anastomosis, reduction of the bladder drainage time and reduction of the stricture recurrence rate.

**Conclusion:** fibrin glue "Biogluе-LAB" (Russia) shows promising results during urethroplasty and allows to achieve better results in male patients with urethral stricture disease. More prospective randomized trials are in need to show its efficacy.

*Д.Ю. Пушкар<sup>1</sup>, А.В. Живов<sup>1,2</sup>, М.-Р.М. Исмаилов<sup>1</sup>, М.Р. Багаудинов<sup>1</sup>*

<sup>1</sup>*Кафедра урологии ГБОУ ВПО «Московский государственный медико-стоматологический университет»*

<sup>2</sup>*ООО «Международная клиника «МЕДЕМ», Санкт-Петербург*

Повышенное внимание специалистов к проблеме стриктур уретры у мужчин обусловлено ростом частоты заболевания вследствие автомобильных, производственных и бытовых травм, а также ятрогенных повреждений уретры из-за значительного повышения активности в лечении онкологических заболеваний хирургическими, лучевыми и аблятивными методами. В последнее время изучение роли спонгиоза – ведущего патогенетического процесса в образовании стриктуры уретры – позволило не только объяснить причины неэффективности бужирования уретры, но и в корне изменило отношение к применению внутренней оптической уретротомии (ВОУ), при которой также не происходит радикального удаления патологически измененных тканей мочеиспускательного канала [1]. Таким образом, единственным патогенетически обоснованным методом лечения стриктур уретры является иссечение участка сужения в пределах здоровых тканей с формированием уретро-уретро анастомоза хорошо васкуляризованных интактных краев иссеченной уретры. Однако в случае стриктур большой протяженности, когда требуется удаление большого сегмента мочеиспускательного канала, данный метод оказывается неприемлемым [2].

Использование заместительной аугментационной уретропластики с использованием слизистой оболочки щеки или другой донорской ткани позволяет с высокой эффективностью решать проблему оперативной коррекции протяженных стриктур. Однако метод имеет ряд недостатков, к числу которых относится необходимость наложения большого количества швов, как фиксирующих перемещенный трансплантат к белочной оболочке кавернозных тел, так и к краям рассеченной уретры.

Совершенство современных монофиламентных шовных материалов и прецизионная хирургическая техника, дренирование мочевого пузыря не позволяют полностью исключить попадание мочи в зону анастомозов и формирование небольших мочевых затеков, значительно затрудняющих заживление зоны уретро-уретро и уретро-трансплантатных анастомозов. Эти обстоятельства могут привести к неудаче операции: к рецидиву стриктуры уретры и другим осложнениям операции. В связи с этим недавно была предложена методика фиксации трансплантата и усиления наложенных анастомотических швов с помощью фибринового клея, которая экспериментально изучалась и подвергалась первым клиническим апробациям в единичных исследованиях [3-6]. На основании такого небольшого опыта рано судить об

эффективности данной методики. С учетом того, что возможности использования фибринового клея в хирургическом лечении стриктур уретры мужчин изучены недостаточно, актуальным представлялось проведение собственного исследования по использованию в таких случаях клея отечественного производства «Биоклей-ЛАБ».

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Работа состояла из экспериментальной и клинической частей изучения результатов использования клея отечественного производства «Биоклей-ЛАБ». Для экспериментальной части использованы 32 кролика - самцы рода Шиншилла весом 2100-2650 г. Животных до и после операции содержали в условиях вивария на свободном пищевом режиме. Оперативные вмешательства выполняли с соблюдением общепринятых правил асептики и антисептики под барбитуровым и калипсоловым наркозом, наиболее болезненные процедуры - под эфирным наркозом.

Животные были разделены на 2 группы: группа 1 (n=16), которой выполняли уретро-уретро анастомоз без использования клея; группа 2 (n=16), которой выполняли уретро-уретро анастомоз с обработкой анастомоза клеем. В качестве шовного материала использовали нить Vicryl 6/0 с атравматичной иглой.

Техника операции заключалась в следующем. Вначале мобилизовывали половой член, после чего для определения просвета уретры в нее вводили мочеточниковый катетер №6 Ch, затем уретру рассекали в поперечном направлении и дефект уретры ушивали узловыми швами. Во второй группе анастомоз и прилежащую зону обрабатывали клеем. Катетер фиксировали швом к уретре и удаляли через 24 часа после операции. Животных выводили из эксперимента с использованием методов эвтаназии в соответствии с требованиями руководящих документов на 7, 14, 21 и 28 сутки по 4 кролика в каждой группе. Летальных исходов в группах не отмечено. В указанные сроки проводили визуальную макроскопическую оценку области швов (наложения фибрина, отек тканей), ее световую и электронную микроскопию, бактериологическое и гистоло-

гическое исследование материала, взятого из области шва.

Клиническая часть работы основана на материалах обследования и лечения 65 мужчин со стриктурой уретры, которым с 2008 по 2012 гг. в клинике урологии Московского государственного медико-стоматологического университета (МГМСУ) и в Международной клинике «МЕДЕМ» были выполнены различные виды уретропластики: заместительная уретропластика с использованием слизистой щеки при стриктурах передней уретры; анастомотическая уретропластика по Хольцову и Turner-Warwick в модификации Webster при стриктурах (дистракционных дефектах) бульбозной и бульбомембранозной уретры. Возраст пациентов варьировал от 19 до 69 лет при его медиане 37 лет. Пациенты были разделены на 2 группы: группа 1 (n=33) - без использования клея при операции; группа 2 (n=32) - с использованием клея.

На предоперационном этапе проводили стандартное обследование, которое включало изучение жалоб, анамнеза и физикальное обследование больных, в том числе использование международной системы суммарной оценки симптомов заболеваний нижних мочевых путей (IPSS) с определением индекса качества жизни (QoL), лабораторные исследования, урофлоуметрию, ультразвуковые исследования (УЗИ) мочеиспускательного канала и других органов мочеполовой системы, восходящую и микционную уретрографию, обзорную и экскреторную урографию, уретроцистоскопию.

Все операции уретропластики выполнялись одним специалистом (Живов А.В.). Показаниями для заместительной уретропластики с использованием букальной слизистой служили рецидивные или длинные стриктуры бульбозного, бульбомембранозного ( $\geq 4$  см) и пенильного ( $> 0,5$  см) отделов уретры.

Мы выполняли два вида пластических операций: дорсальную и вентральную пластику уретры свободным трансплантатом (графтом) слизистой щеки. Основным критерием при выборе той или иной реконструкции были локализация стриктуры и характер спонгиозного процесса. Показанием к вентральной пластике переднего отдела уретры являлось наличие следующих факторов: локализация

стриктуры в бульбозном отделе уретры, отсутствие массивного спонгиоза. Относительными показаниями к вентральной пластике считались необходимость выполнения операции из минимального доступа и минимизация времени операции, наличие в анамнезе ранее выполненных множественных БОУ на двенадцати часах условного циферблата. Показанием к выполнению дорсальной пластики являлось наличие выраженного спонгиоза при стриктурах бульбозного и бульбомембранозного отделов уретры, а также любые стриктуры пенильной уретры длиной более 0,5 см. Забор трансплантата слизистой щеки и сама дорсальная уретропластика выполнялись по описанной ранее методике Barbagli [7]. Анастомотическую уретропластику по Хольцову и Turner-Warwick в модификации Webster выполняли при стриктурах (дистракционных дефектах) задней уретры по описанной авторами методике [8, 9, 10]. У пациентов второй группы зоны уретро-уретро и уретро-трансплантатных анастомозов обрабатывали клеем с целью герметизации анастомоза и уменьшения количества накладываемых швов.

Послеоперационный мониторинг пациентов включал перикатетерную уретрографию на 7, 14, 21 и 28 сутки после вмешательства, урофлоуметрию, уретроцистоскопию и анкетирование по шкале IPSS/QoL.

Критериями развития рецидива стриктуры уретры считали возобновление симптомов обструктивного мочеиспускания и уменьшение максимальной скорости мочеиспускания менее 12 мл/сек в сочетании со следующими факторами:

- наличие уретрографических или уретроскопических данных за сужение просвета мочеиспускательного канала до 10 и менее по Ch;
- необходимость бужирования или повторных операций (БОУ, пластика уретры) для восстановления нормального мочеиспускания.

Статистическую обработку данных проводили с помощью пакета прикладных программ «Statistica v. 17.0» («StatSoft», USA). Так как распределение исследуемых количественных признаков с помощью критерия Шапиро-Уилка отличалось от нормального типа, для их описания использованы медиана (Me), нижний (Q25%) и верхний (Q75%) квартили, ■

Таблица 1. Сравнение групп пациентов по предоперационным данным

| ПОКАЗАТЕЛЬ   | ГРУППА 1<br>(n=33)                                 | ГРУППА 2<br>(n=32)          | p     |
|--|--|-----------------------------|-------|
|  | Me [Q <sub>25%</sub> ; Q <sub>75%</sub> ], Min-Max |                             |       |
| Возраст, годы  | 38 [33; 44],<br>19-69                              | 36 [32; 43],<br>21-66       | 0,475 |
| IPSS, баллы  | 20 [18; 23],<br>15-30                              | 19 [17; 23],<br>15-30       | 0,512 |
| QoL, баллы   | 5 [4; 5],<br>4-6                                   | 5 [4; 5],<br>4-6            | 0,979 |
| Объем остаточной мочи, мл  | 120 [90; 130],<br>0-220                            | 110 [80; 130],<br>0-210     | 0,632 |
| Максимальная скорость мочеиспускания, мл/с                             | 6,8 [5,6; 8,5],<br>2,2-11,4                        | 7,0 [5,8; 8,6],<br>2,3-11,5 | 0,498 |
| Средняя скорость мочеиспускания, мл/с                                  | 4,6 [4,1; 5,1],<br>1,1-6,9                         | 4,7 [4,2; 5,2],<br>1,2-7,0  | 0,778 |
| Протяженность стриктуры уретры, см                                     | 3,7 [3,2; 4,2],<br>0,9-6,6                         | 3,6 [3,2; 4,1],<br>1,3-6,5  | 0,611 |
| <b>Локализация стриктуры:</b>  | <b>Количество (%) пациентов</b>                    |                             |       |
| Пенильный отдел  | 5 (15,2%)  | 4 (12,5%)                   | 0,215 |
| Бульбозный отдел   | 9 (27,2%)  | 9 (28,1%)                   |       |
| Пенильный+бульбозный отделы  | 6 (18,2%)  | 7 (21,8%)                   |       |
| Бульбозный+мембранозный отделы   | 7 (21,2%)  | 6 (18,8%)                   |       |
| Мембранозный отдел   | 6 (18,2%)  | 6 (18,8%)                   |       |
| <b>Степень сужения просвета уретры:</b>                                |  |                             |       |
| Умеренная степень (просвет сужен до 75%)                               | 2 (6,1%)   | 1 (3,1%)                    | 0,179 |
| Тяжелая степень (просвет сужен > 75%)                                  | 12 (36,4%)   | 13 (40,6%)                  |       |
| Облитерация (просвет отсутствует)                                      | 19 (57,5%)   | 18 (56,3%)                  |       |
| <b>Этиология стриктуры:</b>  |  |                             |       |
| Инструментальные методы диагностики/<br>лечения                        | 5 (15,2%)  | 4 (12,5%)                   | 0,098 |
| Уретральный катетер  | 2 (6,1%)   | 2 (6,2%)                    |       |
| Инфекционно-воспалительные<br>заболевания уретры, в т.ч. Лихен-склероз | 7 (21,2%)  | 6 (18,8%)                   |       |
| Травма   | 16 (48,4%)   | 17 (53,1%)                  |       |
| Идиопатическая   | 3 (9,1%)   | 3 (9,4%)                    |       |

минимальное (Min) и максимальное (Max) значения признаков, количество пациентов (n). Сравнение групп больных по количественным признакам проводили с помощью критерия Манна-Уитни, по качественным - метода Пирсона. Статистически значимой считали разницу между ними при  $p < 0,05$ .

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Изучение характера морфологических изменений у экспериментальных животных в зоне анастомоза в различные сроки после операции показало следующую картину. На 7 сутки в обеих группах отмечали похожую картину: фокальный колликвационный некроз зоны анастомоза, выраженная воспалительная лейкоцитарная ин-

фильтрация собственной пластинки и многослойного плоского эпителия слизистой оболочки уретры (в первой группе - преимущественно нейтрофильными гранулоцитами, во второй - нейтрофильными и эозинофильными гранулоцитами), воспалительная инфильтрация стенок отдельных сосудов (васкулиты).

На 14 сутки в первой группе сохранялась выраженная воспалительная лейкоцитарная инфильтрация с преобладанием нейтрофильных гранулоцитов с примесью лимфоцитов и гистиоцитов, отмечались микротромбозы сосудов. Во второй группе наблюдали другую ситуацию: воспалительный инфильтрат был представлен в основном лимфоцитами с формированием лимфоидных фолликулов и единичными эозинофилами, ново-

образование сосудов капиллярного типа в подслизистом слое.

На 21 сутки в первой группе отмечено новообразование сосудов капиллярного типа в подслизистом слое, диффузное фиброзирование (коллагенизация) стенки уретры. Во второй группе фиксировали фиброзирование стенки уретры в меньшей степени.

На 28 сутки в первой группе выявляли значительный фиброз: зона анастомоза была представлена коллагеновыми волокнами соединительной ткани, отмечался фиброз стенок сосудов с сужением их просвета и нарушением микроциркуляции с присутствием организованных тромбов в просвете части сосудов. Во второй группе изменения были выражены в меньшей степени: зона анастомоза состояла из оформленной соединительной ткани, в подслизистом слое находили в достаточно большом количестве новообразованные сосуды капиллярного типа, отмечали незначительный отек подслизистого слоя уретры.

Таким образом, на основании экспериментальной части работы можно утверждать, что использование фибринового клея в уретропластике приводит к уменьшению проявлений фиброза в зоне анастомозов и лучшей неоваскуляризации области вмешательства после операции. Эти обстоятельства, в свою очередь, способствуют снижению вероятности неудачи проведенного хирургического лечения.

Сопоставление групп пациентов по предоперационным показателям выявило, что между ними не существовало достоверных различий по сравниваемым характеристикам (табл. 1). Следовательно, это повышает достоверность полученных нами результатов.

Результаты сравнения групп пациентов по периоперационным (интраоперационным и ранним послеоперационным) параметрам продемонстрировали, что при использовании фибринового клея у группы 2 можно добиться улучшения этих показателей (табл. 2).

Восходящую уретрографию после оперативного вмешательства выполняли всем пациентам обеих групп на 14 сутки, примерно 1/3 пациентов - на 21 сутки и только двум пациентам из каждой группы - на 28 сутки. У тех пациентов, которым выполняли восходящую уретрографию



Таблица 2. Сравнение групп по периоперационным результатам

| ПАРАМЕТР   | ГРУППА 1<br>(n=33)                                 | ГРУППА 2<br>(n=32)       | p      |
|--|--|--------------------------|--------|
|  | Me [Q <sub>25%</sub> ; Q <sub>75%</sub> ], Min-Max |                          |        |
| Операционное время (мин)                                     | 110 [105; 120]<br>100-155                          | 96 [90; 102]<br>86-145   | 0,035  |
| Интраоперационная кровопотеря (мл)                           | 120 [110; 130]<br>50-160                           | 110 [100; 115]<br>50-140 | 0,096* |
| Срок нахождения уретрального катетера (сутки)                | 21 [19; 21]<br>18-22                               | 17 [16; 18]<br>15-21     | 0,049  |
| Общий койко-день (сутки)                                     | 15 [13; 17]<br>7-21                                | 12 [10; 14]<br>7-19      | 0,042  |
| Послеоперационный койко-день (сутки)                         | 12 [10; 13]<br>5-17                                | 11 [7; 11]<br>4-15       | 0,118* |
|  | Количество (%) пациентов                           |                          | p      |
| <b>Частота затека контраста при восходящей уретрографии:</b> |  |                          |        |
| на 14 сутки после операции                                   | 11 (33,3%)   | 7 (21,9%)                | 0,047  |
| на 21 сутки после операции                                   | 2 (6,1%)   | 1 (3,1%)                 | 0,023  |
| на 28 сутки после операции                                   | 1 (3%)   | 0                        | 0,007  |

на 28 сутки, уретральный катетер к этому времени был удален, и была оставлена либо установлена эпицистостома. В дальнейшем у них затеки самостоятельно ликвидировались в среднем через 2 месяца после операции, после чего эпицистостома была удалена.

Результаты сравнения групп по вышеуказанным показателям продемонстрировали, что использование фибринового клея позволяет существенно сократить время оперативного вмешательства, повышает герметичность анастомоза и снижает сроки дренирования мочевого пузыря. Эти обстоятельства оказали благоприятное влияние на отдаленные результаты хирургического лечения стриктур уретры.

Сроки послеоперационного наблюдения пациентов группы 1 составили от 3 до 42 месяцев при медиане

22 месяца, группы 2 - от 2 до 39 месяцев при медиане 20 месяцев. За время наблюдения в группе 1 рецидив стриктуры отмечен в 3-х (9,1%) случаях, в группе 2 - в одном (3,1%) случае. Такая разница в частоте рецидива оказалась между группами статистически значимой ( $p=0,018$ ). То обстоятельство, что применение фибринового клея при уретропластике снижает вероятность возникновения рецидива стриктуры уретры, получило подтверждение в работе G.Barbagli et al. [4]. Авторы сообщили, что среди 6 пациентов со средней длиной стриктуры уретры 4,5 см после буккальной уретропластики с использованием фибринового клея ни одного случая рецидива стриктуры уретры не получено при медиане наблюдения 16 месяцев.

Другие поздние послеоперационные осложнения, такие как мочевые свищи, недержание мочи,

укорочение полового члена и т.д., в обеих сравниваемых группах не наблюдались. Сопоставление групп пациентов по динамике показателей шкалы IPSS/QoL, урофлоуметрии и объема остаточной мочи в различные сроки после операции показало, что в обеих группах происходило достоверное улучшение этих параметров по сравнению с предоперационными данными. При этом группы не имели существенных различий между собой по степени изменения показателей.

Таким образом, первый опыт использования фибринового клея показал его преимущества по улучшению результатов хирургического лечения стриктур уретры, что не противоречит другим опубликованным в мировой литературе данным [3-6].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Данные как экспериментальной, так и клинической частей настоящего исследования позволяют говорить о возможности улучшения результатов хирургического лечения стриктур уретры при использовании фибринового клея. Его применение привело к достоверному улучшению периоперационных параметров и снижению частоты рецидива стриктуры уретры. Однако этой проблеме посвящены лишь единичные работы, основанные на небольшой выборке пациентов. Поэтому окончательные выводы о пользе метода и целесообразности его широкого клинического применения можно делать только после дальнейших крупных проспективных рандомизированных исследований в этой области. ■

**Ключевые слова:** стриктура уретры, уретропластика, фибриновый клей.

**Key words:** urethral stricture, urethroplasty, fibrin glue.

## ЛИТЕРАТУРА

- McAninch JW. Urethral reconstruction: a continuing challenge // J Urol. 2005. Vol. 173, N 1. P. 7.
- Morey AF, Pace PC, McAninch JW. Failed anterior urethroplasty: guidelines for reconstruction // J Urol. 1997. Vol. 158, N 4. P. 1383-1387.
- Hick EJ, Morey AF. Initial experience with fibrin sealant in pendulous urethral reconstruction. Is early catheter removal possible? // J Urol. 2004. Vol. 171, N. P. 1547-1549.
- Barbagli G, De Stefani S, Sighinolfi MC, Annino F, Micali S, Bianchi G. Bulbar urethroplasty with dorsal onlaybuccal mucosal graft and fibrin glue // Eur Urol. 2006. Vol. 50, N 3. P. 467-474.
- Barbagli G, De Stefani S, Sighinolfi MC, Pollastri CA, Annino F, Micali S, Bianchi G. Experience with fibrin glue in bulbar urethral reconstruction using dorsal buccal mucosa graft // Urol. 2006. Vol. 67, N 4. P. 830-832.
- Казихинуров Р.А. Оптимизация результатов хирургического лечения протяженных стриктур уретры: Дис. ... канд. мед. наук. М., 2009. 147 с.
- Barbagli G, Guazzoni G, Lazzeri M. One-stage bulbar urethroplasty: retrospective analysis of the results in 375 patients // Eur Urol. 2008. Vol. 53, N 4. P. 828-833.
- Хольцов Б.Н. Руководство по урологии. Том 1, вып. 2: Оперативная урология. Л.: Госиздат, 1924. С. 271-354.
- Turner-Warwick R. Urethral stricture surgery // Current operative surgery [Edited by A.R. Mundy]. London: BalliereTindall. 1988. P. 160-218.
- Webster GD, Ramon J. Repair of pelvic fracture posterior urethral defects using an elaborated perineal approach: experience with 74 cases // J Urol. 1991. Vol. 145, N 4. P. 744-748.

# Динамика формирования, особенности клинического течения хронического простатита на фоне возрастного андрогенного дефицита

**The natural history of formation, clinical features of chronic prostatitis on the background age-related androgen deficiency**

*V.M. Popkov, P.V. Spirin,  
B.I. Blumberg,  
E.A. Meshcheriakova*

It is well known now that androgen deficiency has negative influence on almost all organs and systems in male body, including chronic prostatitis course. Probability of development, time to occur and peculiarities of a clinical course of chronic prostatitis against the androgen saturation in the aging males were studied. The Aging Males' Symptoms (AMS) rating scale was applied for androgen deficiency evaluation and the International Prostate Symptom Score (IPSS) – for chronic prostatitis symptoms evaluation. Fifty seven men with chronic prostatitis in combination with androgen deficiency were examined, in the study flow a special questionnaire was developed as a fusion of the IH-CPSI scale and AMS scale. We concluded that development of chronic prostatitis with a background of androgen deficiency in the aging male occurs quicker and the frequency of this disease is about 1.5 times higher than in patients without androgen deficiency. Patients with chronic prostatitis in combination with androgen deficiency (study group) showed higher degree of illness severity than patients with chronic prostatitis without androgen deficiency (control group). Overall score for NIH-CPSI were  $29,3 \pm 2,1$  and  $38,3 \pm 1,6$  accordingly in control group and study group ( $p < 0,05$ ); dysuria severity was  $10,4 \pm 0,8$  and  $14,1 \pm 0,6$  accordingly in control group and study group ( $p < 0,05$ ). The quality of life was significantly lower in patients with chronic prostatitis and androgen deficiency, than in patients with isolated chronic prostatitis.

*В.М. Попков<sup>1</sup>, П.В. Спирин<sup>1</sup>, Б.И. Блумберг<sup>1</sup>, Е.А. Мещерякова<sup>2</sup>*

<sup>1</sup> ГБОУ ВПО Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского Минздрава России

<sup>2</sup> Саратовский НИИ фундаментальной и клинической уронефрологии Минздрава России

**В** настоящее время хорошо известно отрицательное влияние возрастного андрогенного дефицита (ВАД) у мужчин на состояние практически всех органов и систем. В ряде исследований показано, что артериальная гипертензия (АГ) чаще развивается у лиц со сниженной половой функцией. С другой стороны, встречаемость андрогенного дефицита повышается после развития АГ [6, 7]. Имеются данные, что хроническая почечная недостаточность сопровождается резким нарушением функции яичек, которое приводит к расстройствам как сперматогенеза, так и стероидогенеза [1, 2]. Хронические заболевания печени нередко сопровождаются клиническими признаками гипогонадизма (гипоплазия яичек, женский тип оволосения, нарушение либидо, гинекомастия и т.д.) [5, 8, 9]. В то же время на фоне гормональной терапии тестостероном у больных сахарным диабетом второго типа наблюдается достоверное снижение индекса массы тела, что сопровождается снижением уровня гликозирванного гемоглобина и улучшением липидного профиля. Таким образом, можно гово-

рять о том, что как соматическая патология способствует развитию гипогонадизма, так и повышение уровня тестостерона при гормонозаместительной терапии снижает тяжесть течения соматической патологии. Анализ сочетанного течения хронического простатита (ХП) с ВАД посвящено значительное количество работ [3, 4]. Однако динамика формирования как ВАД на фоне ХП, так и ХП на фоне ВАД, и особенности сочетанного течения заболевания изучены недостаточно.

## ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Изучить вероятность, сроки развития, особенности клинического течения хронического простатита на фоне возрастного андрогенного дефицита.

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В институте уронефрологии Саратовского государственного медицинского университета на наличие ХП обследовано 108 мужчин с признаками ВАД в возрасте 32-54 лет.

Для оценки выраженности симптомов андрогенного дефицита

использовали анкету AMS, определяя степень проявления каждого из симптомов, а также их суммарную балльную оценку и количество баллов психологического, соматического и сексологического доменов. Концентрации свободного (Тсв) и биодоступного (Тбд) тестостерона находили расчетным методом по формулам A. Vermeulen.

Количественную оценку расстройств мочеиспускания проводили методом анкетирования по вопроснику IPSS и Q<sub>o</sub>L, при этом отдельно оценивали качество жизни больных с учетом имеющейся дизурии, выраженность каждого из симптомов, а также совокупность симптомов накопления и опорожнения.

Для уточнения диагноза хронического абактериального простатита у всех пациентов производилась микроскопия отделяемого из уретры, анализ секрета предстательной железы, посев секрета предстательной железы, общий анализ мочи, посев средней порции мочи, биохимическое исследование сыворотки крови, уретроскопия, ультрасонография предстательной железы, урофлоуметрия, а при необходимости – цветная доплерография (24,6% обследованных), уретрография (18,4% обследованных). В ходе исследования бактериальный ХП был выявлен в 4 случаях (3,7%), абактериальный – у 57 обследованных (52,7%).

Для статистической обработки результатов исследования использовали пакеты программ «MICROSOFT EXCEL», «STATISTICA 6.0» (Stat Soft Inc, США). Проверка нормальности распределения значений в выборке проводилась с помощью теста Колмогорова-Смирнова. Рассчитывали среднее арифметическое (M), среднюю ошибку среднего арифметического (m), среднеквадратичное отклонение (σ). Показатель достоверности различий (P) определялся с использованием критериев Стьюдента (t). Различия оценивались как достоверные при вероятности 95% (P<0,05) и выше.

## РЕЗУЛЬТАТЫ

При изучении ХП и ВАД, в первую очередь, обращает на себя внимание сходство в их клинической симптоматике. Для этих заболеваний, в целом, характерно ухудшение самочувствия и общего состояния, ощущение усталости, раздражительность, нервозность, тревожность, депрессия, физическое истощение (упадок жизненных сил, снижение либидо) и т.д.

Нами была предпринята попытка установить, какой процесс при сочетанном течении ХП и ВАД встречается чаще: развитие ВАД на фоне ХП или развитие ХП на фоне ВАД. Однако тщательный анализ амбулаторных карт, историй болезни, выписок из историй болезни позво-

лил документально выяснить последовательность формирования сочетанной патологии только у 5 пациентов, что составило 4,6% от всех находившихся под наблюдением мужчин. В связи с недостаточным количеством материала для формирования статистически обоснованных выводов нами был разработан специальный опросник, представляющий собой комбинацию шкалы NIH-CPSI и AMS. В качестве примера приводим результаты заполнения опросника мужчиной в возрасте 54 года с наличием ВАД и ХП (табл. 1).

Как следует из представленной таблицы, первые шесть симптомов относятся к шкале NIH-CPSI, указывающие на наличие ХП. Следующие шесть симптомов относятся к шкале

**Таблица 1. Комбинация шкалы NIH-CPSI и опросника AMS для оценки последовательности развития возрастного андрогенного дефицита и хронического простатита при сочетанном течении**

| СИМПТОМЫ   | Возраст |
|--|---------|
| В каком возрасте Вы начали испытывать боль или дискомфорт в следующих областях (над лобком, в паху, половом члене, мошонке, яичках, мочеиспускательном канале, промежности, заднем проходе). | 48      |
| В каком возрасте Вы стали испытывать боль при завершении полового акта, появление болей или дискомфорта после полового сношения в областях, перечисленных в первом вопросе.                  | 48      |
| В каком возрасте Вы стали отмечать ослабление струи мочи, прерывистое мочеиспускание или неполное опорожнение мочевого пузыря после мочеиспускания.  | 49-50   |
| В каком возрасте Вы стали мочиться более часто.  | 52      |
| В каком возрасте Вы стали часто вставать ночью, чтобы помочиться.  | 51-52   |
| В каком возрасте у Вас стало наблюдаться длительное вытекание мочи по каплям после мочеиспускания.   | 53      |
| В каком возрасте Вы почувствовали резкое ухудшение самочувствия и общего настроения.   | 48-49   |
| В каком возрасте Вы стали отмечать боли в сочленениях и мышечные боли.   | 50      |
| В каком возрасте Вы стали отмечать повышенную сонливость.  | 48-50   |
| В каком возрасте Вы стали отмечать резкое снижение мышечной силы.  | 50-51   |
| В каком возрасте Вы стали отмечать уменьшение роста бороды.  | -       |
| В каком возрасте Вы стали отмечать снижение либидо.  | 48-49   |
| В каком возрасте Вы стали отмечать нарушение эрекции   | 45      |
| В каком возрасте Вы стали испытывать болезненный оргазм  | -       |
| В каком возрасте Вы стали отмечать преждевременную эякуляцию.  | 50      |



**Таблица 2. Последовательность в развитии хронического простатита и возрастного андрогенного дефицита при их сочетанном течении**

| Группы обследованных   | Количество пациентов |       |
|--|----------------------|-------|
|  | абс                  | %     |
| Появление симптомов ВАД предшествовало симптомам ХП (не менее 1 года)    | 24                   | 42,1  |
| Появление симптомов ХП предшествовало симптомам ВАД (не менее 1 года)    | 16                   | 28,1* |
| Появление симптомов ХП и ВАД происходило одновременно (различия <1 года) | 17                   | 29,8* |

\* - уровень статистической значимости различий между группами (P<0,05)

AMS и указывают на наличие ВАД. Последние четыре симптома характерны как для ВАД, так и ХП. Таким образом, учитывая полученные в ходе анкетирования ответы на вопросы, можно в определенной степени судить о последовательности развития ХП и ВАД у конкретного пациента.

Для данного пациента средний возраст появления симптомов по шкале NIH-CPSI равен 50,3 года, AMS – 49,3 лет и по сексологической шкале – 47,6 лет. Учитывая полученные данные, можно предположить, что данный пациент в возрасте 47 лет начал испытывать сексуальные проблемы, в возрасте 49 лет - симптомы ВАД, а в 50 лет появились признаки ХП. Таким образом, в данном случае ХП развился на фоне ВАД. Указанный выше подход для оценки последовательности в развитии ХП и ВАД был реализован у 57 больных с сочетанным наличием данных патологий (табл. 2). Мужчины с бактериальным ХП в исследование не включены.

Как следует из таблицы, в большинстве случаев (42,1%) при сочетанном течении ВАД и ХП клини-

ческие симптомы ВАД предшествовали появлению признаков ХП. Встречаемость признаков ХП ранее симптомов ВАД и одномоментное их появление по результатам анкетирования наблюдались приблизительно в равном проценте случаев – 28,1% и 29,8% соответственно. Таким образом, вероятность развития ХП на фоне ВАД в 1,5 раз выше, чем развития ВАД на фоне ХП. В таб. 3 представлен анализ временных интервалов между появлением симптомов ХП на фоне ВАД и ВАД на фоне ХП.

Как следует из таблицы, наиболее часто наличие симптомов ВАД регистрировалось за 1-2 года до развития ХП. Так, по результатам анкетирования за один год до развития ХП симптомы ВАД отмечали 46,5% мужчин, за два года – 37,2%, за три года – 11,6%, за четыре года – 4,7%.

При формировании ВАД на фоне уже существующего ХП наблюдалась обратная тенденция. Наибольшая частота встречаемости признаков ХП регистрировалась за четыре-пять лет до развития ВАД. Суммируя полученные данные, можно сделать заключение, что риск

развития ХП на фоне ВАД в течение ближайших двух лет практически в четыре раза выше, чем развитие ВАД при наличии признаков ХП.

Анализ концентрации эстрогенов в крови у лиц с сочетанным течением ХП и ВАД, с учетом последовательности их формирования, показал, что концентрация E2 в анализируемых группах не выходила за существующие референтные пределы (10-50 пг/мл). Однако в тех случаях, когда ХП развивался на фоне ВАД или признаки заболеваний регистрировались одновременно, средние значения E2 приближались к верхней референтной границе и составляли 42,7±3,1 пг/мл и 40,4±2,8 пг/мл соответственно, в то же время, если развитие ХП предшествовало ВАД, уровень эстрогена составлял 16,2±3,1 пг/мл, т.е. находился практически на нижней границе нормы.

Были изучены особенности течения ХП при его сочетании с ВАД. В качестве группы контроля использовались результаты обследования 56 больных ХП без признаков ВАД с сопоставимой длительностью заболевания.

В целом, при оценке выраженности симптомов ХП по Международной шкале NIH-CPSI в модернизации О.Б. Лорана и А.С. Сегала, оказалось, что при сочетании ХП с ВАД клинические проявления заболевания были выражены более существенно, чем при изолированном течении ХП (таб. 4).

Представленные в таблице данные свидетельствуют о более тяжелом течении ХП в тех случаях, когда он сочетается с ВАД. Общие значения шкалы NIH-CPSI в группе контроля составили 29,3±2,1 ед, в основной группе – 38,3±1,6 ед (p<0,05). Выраженность дизурии в группе контроля составила 10,4±0,8 ед, в основной – 14,1±0,6 ед (p<0,05). Тяжесть болевых ощущений в основной и контрольной группах была статистически сопоставимой – 12,3±1,6 ед и 13,1±0,8 ед (p>0,05). В то же время качество жизни при сочетании ХП с ВАД было достоверно

**Таблица 3. Анализ временных интервалов между появлением клинических симптомов хронического простатита на фоне возрастного андрогенного дефицита и признаков ВАД при наличии ХП**

| Группы обследованных   | Частота встречаемости в предшествующие годы (%) |        |        |        |       |
|--|---|--------|--------|--------|-------|
|  | 1 год   | 2 года | 3 года | 4 года | 5 лет |
|  | %   | %      | %      | %      | %     |
| Появление симптомов ВАД предшествовало появлению признаков ХП (n=24) | 46,5  | 37,2   | 11,6*  | 4,7*   | –     |
| Появление симптомов ХП предшествовало появлению признаков ВАД (n=16) | 3,5   | 7,0*   | 14,2*  | 46,4*  | 28,5* |

\* - уровня статистической значимости различий с первой группой (P<0,05)

**Таблица 4. Тяжесть клинических проявлений хронического простатита по шкале NIH-CPSI в модернизации О.Б. Лорана и А.С. Сегала при изолированном течении хронического простатита и его сочетании с возрастным андрогенным дефицитом**

| Шкалы NIH-CPSI   | Значение показателей в анализируемых группах |           |
|------------------|--|-----------|
|                  | ХП   | ХП + ВАД  |
| Общий показатель | 29,3±2,1                                     | 38,3±2,6* |
| Дизурия          | 10,4±1,8                                     | 14,1±1,6* |
| Боль             | 12,3±1,6                                     | 13,1±0,8  |
| Качество жизни   | 8,6±0,8                                      | 12,3±0,7* |

\* - уровень статистической значимости различий между группами (P<0,05)

ниже, чем при изолированном течении ХП.

### ОБСУЖДЕНИЕ

Анализируя полученные данные, можно предположить следующие причины быстрого развития ХП на фоне ВАД. Как известно, предстательная железа – гормонально зависимый орган. При этом, как андрогены, так и эстрогены обладают способностью стимулировать пролиферативные процессы в предстательной железе, однако действуют они при этом на различные структуры. Для андрогенов основной мишенью является эпителий, а для эстрогенов – соединительная и мышечная строма предстательной железы. Повышенный уровень эстрогенов способствует задержке

натрия и воды в организме вплоть до развития отеков. Длительное повышение эстрогенов способствует тромбообразованию в венозной сети и инициирует процессы пролиферации эндотелия. Перечисленные эффекты эстрогенов в значительной мере укладываются в патогенетическую картину ХП. Согласно существующей концепции, важнейшим пусковым механизмом ХП является повреждение ткани ПЖ вследствие нарушения гемодинамики, а венозный застой в предстательной железе вызывает повреждение ее ткани. Первый период болезни ХП характеризуется выраженными воспалительными явлениями в ткани ПЖ, второй – пролиферативным процессом, а третий – склерозом предстательной железы. Таким образом, увеличение уровня эстрогенов

может влиять на развитие ХП на всех его стадиях. На первой стадии – в формировании отечных явлений, тромбообразовании в венозной сети, на второй и третьей стадиях – в пролиферации стромы и развитии фиброза. Проведенные исследования в полной мере подтвердили данное положение. В целом, в данном случае можно говорить о так называемом эффекте взаимоотягощения, когда наличие одного патологического процесса многократно усиливает тяжесть течения другого. Таким образом, сочетанное течение ХП и ВАД следует рассматривать как особое патологическое состояние, имеющее особенности своего развития, течения и выбора тактики лечения.

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенные исследования показали, что риск развития ХП на фоне ВАД практически в 1,5 раз выше, чем ВАД на фоне ХП. ХП при наличии клинических признаков ВАД выявляется в среднем через 1-2 года, ВАД на фоне ХП – через 4-5 лет. При сопоставимой длительности заболевания тяжесть клинических проявлений ХП в сочетании с ВАД выше, чем при изолированном течении ХП. ■

**Ключевые слова:** *возрастной андрогенный дефицит, хронический простатит, сочетанная терапия.*

**Key words:** *androgen deficiency in the aging male, chronic prostatitis, combined therapy.*

### ЛИТЕРАТУРА

1. Аринина Е.Н., Колосова Е.С., Кондрашкина О.В. Тестостерон и неэндокринная патология // *Терапевт.* 2006. № 6. С. 69–74.
2. Верткин А.Л., Моргун Л.Ю., Наумов А.В., Зимин О.Н., Алексеев И.Д. Дефицит андрогенов и ассоциированная с ним общесоматическая патология // *Фарматека.* 2008. № 9. С. 27–33.
3. Ишемницкая Л.П. Роль гормональных изменений в патогенезе половых расстройств и бесплодия при хроническом неспецифическом простатите: Автореф. дис. ... д-ра. мед. наук. Киев, 1983. 43 с.
4. Камалов А. А., Дорофеев С.Д. Современные взгляды на проблему хронического простатита // *РМЖ.* 2003. № 11. С. 229.
5. Миллер А.М. Влияние возраста, соматической патологии и фармакотерапии на андрогенный статус мужчин: Дис. ... канд. мед. наук. Москва, 2005. 93 с.
6. Моргун Л.Ю. Дефицит андрогенов и ассоциированная с ним патология: Автореф. дис. ... д-ра. мед. наук. М., 2008. С. 28.
7. Оболдин И.М. Клиническая значимость низкого уровня тестостерона у мужчин среднего возраста, страдающих артериальной гипертонией: Дис. ... канд. мед. наук. М., 2008. 107 с.
8. Jarvis S, Gunn I, Khan A, McCallion J. Biochemical endocrinology of the hypogonadal male // *Ann Clin Biochem.* 2011. Vol. 48, Pt 2. P.191-192.
9. Kang J 2nd, Ham BK, Oh MM, Kim JJ, Moon du G. Correlation between Serum Total Testosterone and the AMS and IIEF Questionnaires in Patients with Erectile Dysfunction with Testosterone Deficiency Syndrom // *Korean J Urol.* 2011. Vol. 52, N 6. P. 416-420.

# Оптимизация диагностики воспалительных заболеваний предстательной железы на основе междисциплинарного подхода

Optimization of diagnosis of inflammatory prostate diseases using an interdisciplinary approach

I.A. Tusikov, E.A. Grekov,  
S.Y. Kalinchenko, A.G. Martov

Pathogenesis of the prostatic inflammatory diseases (PID) is not fully understood, and the incidence is underestimated. The efficacy of the medical treatment is quite low which induces the decrease in a life quality. Infection agent determination is considered of a major diagnostic value, while this could be not insufficient. In this lecture we present our own concept of the PID pathogenesis, which is based on the fact, that prostate is a typical androgen-dependent organ, and the level of the internal testosterone determines all of the main functions within it, which could be altered in case of chronic inflammation, moreover could provoke this inflammation.

Thus, we consider necessary to estimate the general hormonal and metabolic background, on which the inflammation starts and develops in the prostate. This could be reached by more active utilization of the androgen deficit state estimation (and it's causes) in the practice of ambulatory urology. This means minimal, but reasonable individual hormonal evaluation.

Authors consider that the breakthrough could be only possible in this area in case of interdisciplinary corroboration, which can help clinicians to optimize and individualise methods of the diagnostics of PID and shift the treatment and prophylaxis from the symptomatic to pathogenetic.

*И.А. Тюзиков<sup>1</sup>, Е.А. Греков<sup>2</sup>, С.Ю. Калинин<sup>3</sup>, А.Г. Мартов<sup>4</sup>*

<sup>1</sup> ООО «Медицинский Центр диагностики и профилактики-Плюс» (Ярославль)

<sup>2</sup> ФГБУ НИИ урологии Минздрава России (Москва)

<sup>3</sup> Кафедра эндокринологии ФПК МР ГБОУ ВПО РУДН (Москва)

<sup>4</sup> Кафедра эндоскопической урологии ГБОУ ВПДО РМАПО (Москва)

Учение о воспалительных заболеваниях предстательной железы имеет давнюю историю, и ее эволюция наглядно демонстрирует борьбу теорий и взглядов на саму сущность заболевания, называемого «простатит». Предстательная железа впервые описана в исследованиях Герофила в 350 году до н.э., а ее точное морфологическое описание представил Вердес в 1838 году. Учение о простатите получило новое развитие после введения Янгом в клиническую практику методики исследования ее секрета [1]. В 1926 году на основе исследований Никеля была признана роль бактерий в этиологии воспаления предстательной железы, а в 1957 году получила распространение неинфекционная теория патогенеза хронического простатита, предложенная Campbell MF [2, 3]. Таким образом, в течение XX века были сформулированы практически две противоположные концепции заболевания, которые до сих пор имеют как сторонников, так и противников, что свидетельствует об отсутствии единого понимания патогенеза заболевания [2-6].

Среди современных теорий развития заболевания описаны инфек-

ционная теория, теория химического ожога простаты, теория интрапростатического рефлюкса мочи, теория асептического воспаления, мионейрогенная теория дисфункции тазового дна, теория аутоиммунного воспаления и т.д., которые явились основой для применения соответствующих методов лечения хронического простатита [4-6]. Однако никто не будет спорить с тем, что «революция» в нашем понимании патогенеза и подходов к терапии воспалительных заболеваний предстательной железы связана с такими событиями в истории учения о простатите, как:

- разработка в 1968 году техники топической диагностики инфекции (4-стаканная проба Meares-Stamey), которая до сих пор является «золотым стандартом» диагностики инфекции уретро-простатического сегмента [7];
- появление в 1978 году классификации простатитов Drach GW, которая сыграла ключевую роль в понимании сущности заболевания, так как впервые две противоположные теории патогенеза простатита (инфекционная и неинфекционная) нашли логическое таксонометрическое по-



ложение в рамках единой классификации [8]. По нашему мнению, именно эта классификация, долгое время оставаясь общепризнанной, способствовала преодолению методологических проблем диагностики заболевания;

- открытие и широкое внедрение в клиническую практику антибиотиков, которые позволили осуществлять качественное управление инфекционным воспалительным процессом в предстательной железе [4-6].

Тем не менее, несмотря на более чем 200-летнюю историю научных исследований, хронический простатит, по-прежнему, остается «темной лошадкой» современной урологии и, по образному выражению Stamey (1982), является «мусорной корзиной для клинического невежества, в которую традиционно сливается вся патология предстательной железы, выявляемая урологами при помощи пальца...» [5].

Успехи концепции «междисциплинарной доказательной медицины», получившей свое становление и бурное развитие в 90-х годах XX века, позволили уже сегодня поинтересоваться на патогенез целого ряда заболеваний человека, включая урологические. Таким образом, междисциплинарный подход доказал свое неоспоримое преимущество перед узкопрофильным решением диагностических и лечебных задач. Мы уверены, что прогресс в понимании сущности воспалительных заболеваний предстательной железы, как комплексной междисциплинарной медико-социальной проблемы, способен помочь преодолеть существующие проблемы их лечения, результаты которого по-прежнему мало кого удовлетворяют. Однако для этого нужно проанализировать, обсудить и оптимизировать существующие методы диагностики заболеваний предстательной железы.

## **ВЗГЛЯД НА ЭПИДЕМИОЛОГИЮ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ**

Согласно существующему мнению, простатит – одно из частых

урологических заболеваний у мужчин всех возрастных групп [4-6]. Его частота составляет 13,2-35%, а пик заболеваемости (65,2%) традиционно приходится на лиц моложе 50 лет [9,10,11]. В старшем возрасте частота простатита составляет 21,6%, при этом у мужчин с доброкачественной гиперплазией предстательной железы (ДГПЖ) инфекционный агент в предстательной железе с помощью бактериологических методов исследования может быть выявлен практически в 100% случаев [6]. Но на практике его выявление в этом возрасте и у этой категории пациентов происходит недостаточно активно, так как существует «общепринятое мнение», что простатит – болезнь мужчин молодого и среднего возраста. Это приводит к тому, что до 62% больных ДГПЖ оперируются с нераспознанным до операции хроническим инфекционным простатитом, обуславливающим немалую частоту послеоперационных гнойно-воспалительных осложнений аденомэктомии или трансуретральной резекции предстательной железы (ТУРПЖ) [12].

В связи со становлением и развитием в XX веке доказательной медицины были разработаны и внедрены в практику стандарты качественной диагностики и лечения многих заболеваний, а развитие Интернета в XXI веке значительно облегчило доступ к международным базам данных [13,14].

В настоящее время наиболее известной и авторитетной базой данных систематических обзоров медицинской литературы в мире является Кокрановская библиотека. В ней найдено лишь два крупных систематических обзора, посвященных хроническому простатиту [15]. Для такой распространенной проблемы как простатит – это крайне недостаточно. Очевидно, что по-настоящему достоверных сведений о данном заболевании не так уж много. С учетом этого, современное состояние проблемы хронических воспалительных заболеваний предстательной железы выглядит крайне неоднозначно. Существуют проблемы эпидемиологического, патогенетического, классификационного, диагностического и терапевтиче-

ского плана, которые признаются большинством современных исследователей и клиницистов. Наличие этих проблем на этапе классификации и диагностики закономерно приводит к назначению неадекватной терапии, которая сегодня применительно к простатиту не может быть названа патогенетической.

Типичный пример: хронический простатит относится к числу широко распространенных заболеваний, а его проявления отличаются разнообразием клинических симптомов. Встречаются публикации, указывающие на чрезвычайно высокую заболеваемость. По данным статистических исследований Американского общества урологов (AUA, 2005), заболеваемость хроническим простатитом мужчин репродуктивного возраста варьирует от 35 до 98%, однако доказанная встречаемость составляет лишь 11% [16]. Более того, убедительных эпидемиологических данных о распространенности простатита в России просто не существует [4,13]. Такие эпидемиологические «диссонансы», по нашему мнению, являются отражением явного недопонимания патогенетической сущности заболевания под названием «простатит», что на фоне отсутствия его четких клинико-лабораторных критериев (описано около 100 симптомов простатита, и ни один из них не является патогномичным!) не позволяет правильно ставить патогенетический диагноз в большинстве случаев. Возможно, поэтому мы называем простатитом любую боль в области предстательной железы или внизу живота у мужчины. Еще страшнее, если диагноз простатита ставится только на основании данных УЗИ, когда неквалифицированный врач-диагност уже в заключении «штампует» готовый клинический диагноз (!), хотя его роль состоит в изучении и описании морфометрических параметров железы, и он, по нашему мнению, не вправе ставить клинический диагноз, так как это является прерогативой КЛИНИЦИСТА! Такая гипердиагностика «хронического простатита» является, к сожалению, рутинной практикой урологов страны. ■

## ТЕРМИНОЛОГИЯ И КЛАССИФИКАЦИЯ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ КАК ВОЗМОЖНЫЕ ПРИЧИНЫ ПАРАДОКСОВ И ТРАГЕДИЙ ДИАГНОСТИКИ

В настоящее время описано более 50 различных классификаций воспалительных заболеваний предстательной железы, многие из которых очень громоздки и сложны и имеют сегодня исключительно исторический интерес. Такое обилие классификаций одного и того же заболевания является лишним подтверждением сложностей понимания его патогенеза. С точки зрения практической ценности и существенного влияния на развитие учения о простатите можно выделить классификации простатитов, предложенные Drach GW (1978), а в нашей стране - Тиктинским О.Л. (1990) [8, 17]. Именно они сыграли важную роль в нашем понимании сущности заболевания. Мы считаем, что термин «простатодиния», который ввел Drach GW в свою классификацию, явился первой в истории учения о простатите методологической попыткой отразить в термине мультифакторный патогенез заболевания, и отойти, наконец, от ведущей роли инфекции в его патогенезе [8].

Таким образом, клинически – простатический болевой синдром, а патогенетически – различные неинфекционные механизмы, лечить которые надо не антибиотиками – вот основной лозунг классификации Drach GW, которая сегодня незаслуженно забыта [8]. Эту же мысль можно понять и из классификации Тиктинского О.Л., которая, несмотря на определенную критику, наиболее точно отражала на тот период времени этиопатогенетические особенности инфекционного простатита и простатодинии [17]. Она тоже, к сожалению, была оставлена, так как в 1995 году Национальный институт здоровья (НИН) (США) предложил свою классификацию [18].

Для разграничения инфекционного и неинфекционного воспаления предстательной железы Европейской ассоциацией урологов (EAU) в 2003 году был рекомендован

термин «синдром хронической тазовой боли» (СХТБ) [19]. Этот термин появился благодаря осознанию экспертами того факта, что СХТБ распространен не только в урологической практике и может иметь множество «внеатазовых», «неурологических» и неинфекционных причин [19]. Согласно пересмотренным рекомендациям, СХТБ у мужчин, связанный с неинфекционными механизмами, выделен в отдельный подраздел «Урологический СХТБ», а воспалительные заболевания предстательной железы инфекционной этиологии включены в подраздел «Другие точно определенные состояния, вызывающие боль» под графой «Инфекционный простатит» [20].

По нашему мнению, этот методологический прорыв позволил начать пересмотр традиционных подходов к лечению хронического простатита и СХТБ и стал началом пути от симптоматической терапии болевого синдрома к патогенетическому лечению, поскольку признан полиэтиологический механизм болевого синдрома при данном патологическом состоянии. В настоящее время на фоне существенного повышения коморбидного фона мужской части населения можно с большой долей вероятности утверждать, что и СХТБ, и хронические инфекционные простатиты достаточно редко диагностируются у абсолютно здоровых мужчин, как, впрочем, и любое другое заболевание. Кроме того, нередко наши пациенты с урологическим СХТБ получают медикаментозное лечение по поводу других неурологических заболеваний. Все это необходимо учитывать при осуществлении диагностического поиска.

Как уже было упомянуто ранее, с 1995 года все мировое урологическое сообщество пользуется известной классификацией простатита, предложенной Национальным институтом здоровья (НИН) (США) [18]. Согласно ей, все клинические формы заболевания следует интерпретировать в рамках четырех категорий, при этом только две из них – острый инфекционный простатит (категория I) и хронический инфекционный простатит (категория II) достоверно связаны с клинически значимым бактериальным обсеменением ткани предстательной железы,

которое может быть подтверждено объективными методами цитологические и (лучше) бактериологические исследования секрета предстательной железы) [18].

По нашему мнению, истинным «простатитом» - воспалением предстательной железы - с точки зрения классической патоморфологии можно назвать только инфекционные формы заболевания (категории I и II). Существование остальных двух других категорий заболевания (III и IV), при которых выявление инфекционного агента в предстательной железе затруднено или он не выявляется стандартными методами (неинфекционный простатит категории III), как и бессимптомная персистенция микроорганизмов в предстательной железе (латентный простатит категории IV), можно долго обсуждать. Очевидна определенная «однбокость» данной международной классификации с точки зрения критериев заболевания и тактики, которые нацеливают уролога, прежде всего, на поиск инфекционного фактора. Как можно классифицировать в рамках одной классификации «разные» заболевания, отличающиеся только результатами лабораторной диагностики? Очевидно, это не самостоятельные заболевания, а стадии одного и того же патологического процесса в предстательной железе. Более того, следствием такой «диагностики» становится назначение антибактериальных препаратов практически каждому больному с выявленной, «невыявленной» или «подозреваемой» инфекцией в предстательной железе. Это уводит клиническое мышление врача от выявления других патогенетических механизмов заболевания, которые выполняют роль триггера или поддерживают простатический болевой синдром за счет неинфекционных (невоспалительных), нейропатических и целого ряда других механизмов боли.

Таким образом, пришло время переосмыслить наше понимание простатита и разработать на основе новых междисциплинарных исследований последних лет документ, который позволит на данном этапе современной науки получить шанс хоть какого-то управления воспалительными заболеваниями предстательной железы. Существоющая

классификация NIH (1995) морально, патогенетически и тактически устарела, а принятие новой патогенетической классификации имело бы не только академическое или методологическое значение, но позволило бы соотнести новые известные данные о мультифакторном патогенезе заболеваний предстательной железы с насущными потребностями урологической практики. К слову, в 2011 году Европейское общество урологов (EAU) приняло существенные революционные изменения в классификации инфекций мочевых путей (ИМП) (классификация ORENUC), в которой немалое место отводится сопутствующим нарушениям системного метаболизма как фактора осложнения или повышенного риска ИМП. В отличие от ранее использовавшейся классификации ИМП, новая редакция, хоть и является очень громоздкой, но позволяет реализовать одну из важнейших тенденций и потребностей современной медицинской науки и практики – междисциплинарный подход, ведущий к патогенетическим методам лечения.

Мы твердо уверены, что нечто аналогичное необходимо предпринять и в отношении разработки новой патогенетической классификации СХТБ и инфекционного простатита, если мы хотим рационально и надежно управлять ими для обеспечения высокого качества жизни пациентов.

### **РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ЛЕЧЕНИЮ СХТБ И ХРОНИЧЕСКОГО ПРОСТАТИТА EAU (2012): ЧТО НОВОГО?**

В 2011 году Европейское общество урологов (EAU) опубликовало предварительные рекомендации, а в 2012 году выпустило полную версию уточненных рекомендаций по терминологии, диагностике и лечению урологического СХТБ и простатита [21]. К сожалению, на русский язык они пока не переведены, поэтому мы предлагаем ее анализ на основе собственного перевода англоязычной версии с сайта EAU, находящегося в свободном доступе в Интернете [21].

Во введении к рекомендациям,

в частности, сказано, что в прошлом болевой синдром в области предстательной железы назывался «простатит», хотя доказанную бактериальную природу заболевания имеют не более 10% всех его случаев, в отношении которых и рекомендуется использовать термин «простатит» (острый или хронический). Остальные 90% заболевания при наличии болевого синдрома в области предстательной железы должны быть классифицированы как «простатический болевой синдром» (ПБС). Если болевой синдром не локализуется четко в предстательной железе, но локализуется в области малого таза у мужчин, данное состояние следует классифицировать как «синдром хронической тазовой боли» (СХТБ). При этом этиология его связана не столько с урологическими, сколько с неврологическими, сосудистыми, проктологическими и т.д. причинами [21]. Поэтому не следует любой болевой синдром в области малого таза у мужчин до проведения обследования трактовать как исключительно урологический.

Согласно новому определению, простатический болевой синдром (ПБС) – это постоянный или рецидивирующий болевой синдром в области предстательной железы длительностью не менее 3 месяцев в течение последних 6 месяцев [21]. ПБС, в отличие от инфекционного простатита, имеет неинфекционную природу и в такой интерпретации соответствует существующей трактовке понятия СХТБ/ХП - III (абактериальный СХТБ) по классификации NIH (1995) [18,21]. Ключевым моментом в новом понимании патогенеза тазового и простатического болевых синдромов, по нашему мнению, является указание в рекомендациях EAU (2012) на то, что на сегодняшний день отсутствуют клинически релевантные диагностические исследования или терапевтические результаты, которые бы позволили отличить воспалительный СХТБ/ХП (категория IIIA по классификации NIH, 1995) от невоспалительного СХТБ/ХП (категория IIIB по той же классификации). Поэтому в клинической практике в настоящее время не рекомендуется различать воспалительный и невоспалительный варианты СХТБ/ХП-III [21].

Таким образом, боль в области предстательной железы и/или малого таза остается ведущим клиническим симптомом воспалительных заболеваний предстательной железы независимо от ее этиопатогенеза [21]. И проблема диагностики заключается в точном и объективном выявлении всех возможных причин болевого синдрома, а не только в поиске инфекционного агента в предстательной железе [21].

### **МУЛЬТИФАКТОРНАЯ ОЦЕНКА БОЛЕВОГО СИНДРОМА ПРИ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ КАК ПУТЬ К ИХ ПАТОГЕНЕТИЧЕСКОЙ ДИАГНОСТИКЕ И ТЕРАПИИ**

Боль – неприятное сенсорное ощущение или эмоциональное переживание, которому сопутствует существующее или потенциальное повреждение тканей, либо нечто, описываемое понятиями подобного повреждения (Международная ассоциация по изучению боли, 1994). Боль является универсальным проявлением повреждения или поражения органа или ткани и имеет жизненно важное защитное значение, сформировавшееся в ходе эволюции. Это сложная реакция, имеющая физиологические, сенсорные, эмоциональные, познавательные и поведенческие компоненты.

Существует три основных вида болевых синдромов:

- Ноцицептивная (соматогенная) боль возникает в связи с прямым действием вредного раздражителя на кожу или ткани организма как результат раздражения болевых рецепторов. Это ключевой механизм защиты организма при повреждении или инфекционном воспалении, поэтому она еще называется воспалительная боль (острый или хронический бактериальный простатит) [21].
- Нейропатическая (неврогенная) боль исходит из места поражения центральной или периферической нервной системы. Она может сохраняться и после действия раздражителя, плохо локализована, сопровождается различными нарушениями чувствительности



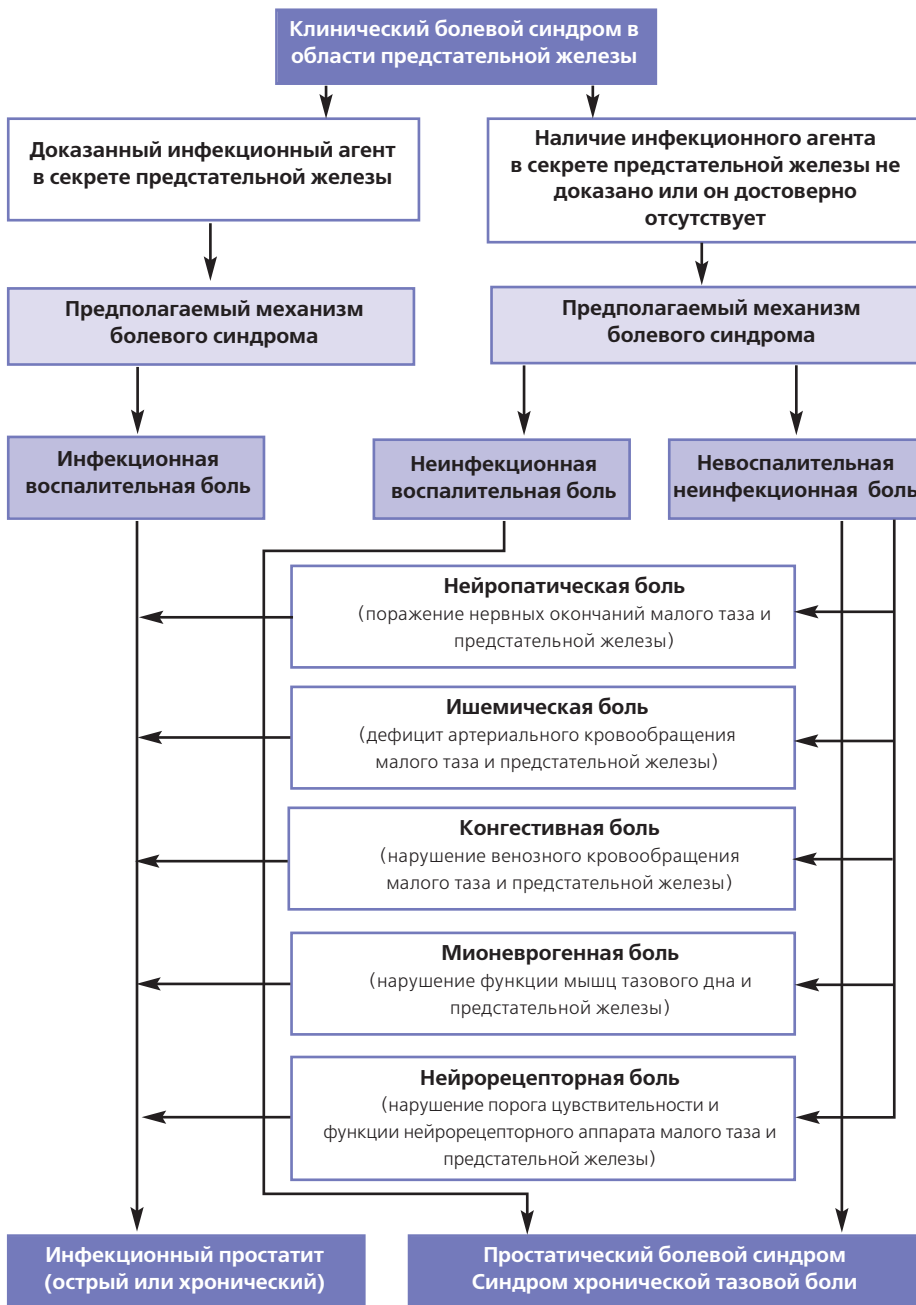


Рис 1. Основные патогенетические механизмы болевого синдрома при воспалительных заболеваниях предстательной железы.

(одна из ведущих причин урологического СХТБ и ПБС) [21].

- Психогенная боль возникает при отсутствии органической патологии – эмоциональные боли, боли как бред или галлюцинации, боли при истерии, ипохондрии, депрессии. Чаще всего она хроническая. Вопрос о ее первичности продолжает дискутироваться. К психогенной боли примыкает так называемое соматоформное болевое расстройство – тяжелая изнуряющая боль без какой-либо известной соматической причины длительностью не менее 6 месяцев. Эта боль не соответствует анато-

мии органа или нервных структур, поражение которых могло бы быть причиной этого болевого синдрома.

По нашему мнению, при воспалительных заболеваниях предстательной железы мы имеем дело как с изолированным болевым синдромом различной этиологии, так и с сочетанным болевым синдромом, что наблюдается гораздо чаще (рис. 1.)

Провести дифференциальную диагностику в клинической практике этих причин болевого синдрома достаточно сложно, но можно. Изолированная инфекционная воспалительная боль («моноболь») в пред-

стательной железе у больного инфекционным простатитом адекватно купируется длительным (не менее 4-6 недель) курсом правильно подобранного антибиотика [21]. При полной лабораторной санации секрета простаты после курса целенаправленной антибактериальной терапии сохранение болевого синдрома может указывать на наличие нейропатического, сосудистого или любого другого неинфекционного (воспалительного или невоспалительного) компонента боли.

Мы полагаем, что резидуальные (остаточные) боли в области малого таза/предстательной железы после рационального курса противомикробной химиотерапии доказанного инфекционного простатита практически всегда будут связаны с нейропатическим компонентом, воздействию на который мы никогда не оказываем, надеясь лишь на силу антибиотиков. В соответствии с имеющимися рекомендациями по антибактериальной терапии инфекционного простатита препаратами выбора для его эмпирической терапии долгие годы являются пероральные фторхинолоны [19, 20, 21]. Однако, с одной стороны, антибиотик для эмпирической терапии должен обладать не более чем 10-20%-ным уровнем резистентности к наиболее частым патогенам, ассоциированным с хроническим инфекционным простатитом, чтобы обеспечить адекватную эрадикацию возбудителя у большинства пациентов. Мы живем в «век антибиотикорезистентности», при этом наиболее существенная проблема антимикробной химиотерапии – угрожающий рост числа патогенов, резистентных к фторхинолонам [22, 23]. Точное разграничение инфекционного и неинфекционного факторов патогенеза простатического болевого синдрома крайне важно с практической точки зрения. Если мы будем отождествлять любую боль в области предстательной железы только с инфекционной (воспалительной) болью, то мы так и останемся на пути упорного исключительного применения одних антибиотиков для ее лечения, что в условиях растущей антибиотикорезистентности непременно приведет нас в «тупик терапии», так как мы можем вскоре реально потерять

единственную группу антибиотиков – фторхинолонов, которые пока остаются препаратами выбора при лечении инфекционных простатитов [22, 23]. Мы показали, что этот процесс уже, к сожалению, начался. При исследовании чувствительности простатопатогенов, выделенных из секрета предстательной железы 70 мужчин с сахарным диабетом 2 типа различной степени компенсации, диабетической урогенитальной нейропатией и андрогенным дефицитом, оказалось, что чувствительность выделенных микроорганизмов не позволяла использовать режим эмпирической антибактериальной терапии фторхинолонами, так как эти препараты продемонстрировали превышающий 10%-ный допустимый порог резистентности, являющийся основным условием эффективной эмпирической антибактериальной терапии [24].

#### **ДИАГНОСТИКА ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ: РЕАЛИИ СЕГОДНЯШНЕГО ДНЯ И БУДУЩЕЕ ПАТОГЕНЕТИЧЕСКОЙ ДИАГНОСТИКИ**

Согласно имеющимся рекомендациям, при выявлении инфекции в диагностически значимом титре из секрета предстательной железы диагноз больного с клиникой простатического болевого синдрома трактуется как «инфекционный простатит». В

противоположность этому диагноз СХТБ или ПБС, согласно определению EAU (2012), является по сути симптоматическим диагнозом «исключения», так как инфекционный фактор не выявляется, а для назначения терапии требуется тщательный поиск неинфекционных причин болевого синдрома [21]. В настоящее время «золотого» стандарта диагностики СХТБ или ПБС не существует [21] (табл.1.).

Однако понимание методологических проблем СХТБ и ПБС позволило европейским экспертам в новых рекомендациях 2012 года констатировать, что предлагаемый алгоритм обследования не должен включать минимальное количество диагностических тестов, так как опытный уролог сам должен определить объем обследования у конкретного больного [21]. По нашему мнению, это позволяет расширить спектр традиционной диагностики СХТБ и ПБС у каждого конкретного пациента и подтверждает правильность выбранного нами пути мультифакторной патогенетической диагностики. Мы считаем, что с учетом того, что мы проводим диагностику и лечение заболеваний андрогензависимого органа – предстательной железы, то обойтись без оценки основного условия ее нормального метаболизма – уровня тестостерона – просто нельзя. Его определение позволит оценить достаточность уровня эндокринной обеспеченности организма и предстательной железы и разработать с

учетом этого индивидуальные программы патогенетического лечения для каждого больного. Мы считаем, что при диагностике СХТБ, ПБС и инфекционных простатитов не может быть стандартов, универсальных для всех больных, так как все пациенты разные! В то же время мы согласны с тем, что должен быть перечень неких рекомендуемых минимальных обследований, однако каждый уролог должен сам на основе клинического мышления творчески осуществлять индивидуальную диагностику причин боли у каждого конкретного пациента.

Оценка системных гормонально-метаболических условий, в которых происходит развитие и клиническая манифестация любых болевых урологических синдромов (тазовый, простатический, мошоночный и т.д.), должна проводиться, по нашему мнению, в обязательном порядке перед проведением стандартного урологического обследования у каждого больного. Это позволит «не пропустить» системные факторы болевого синдрома, так как синдром хронической тазовой или простатической боли является, по нашему мнению, одной из самых ярких клинических «болезней-масок» [24-30] (рис.2.).

Почему важны для урологической практики предлагаемые нами оптимизированные схемы комплексной междисциплинарной диагностики воспалительных заболеваний предстательной железы?

Во-первых, важным и новым, на наш взгляд, положением, которое существенно обогатило современную методологическую базу воспалительных заболеваний предстательной железы, является указание в рекомендациях EAU (2012) на то, что риск развития простатита увеличивается с возрастом. Но с возрастом мужчина накапливает потенциал и других серьезных заболеваний (ожирение, сердечно-сосудистые заболевания, сахарный диабет 2 типа, возрастной андрогенный дефицит и т.д.). Таким образом, можно говорить о том, что простатит является своеобразным возраст-ассоциированным заболеванием [21, 24, 27-30]. Диагностика и лечение заболеваний предстательной железы существенно отличаются от лечебно-диагностических

**Таблица 1. Рекомендованный диагностический минимум при воспалительных заболеваниях предстательной железы (EAU, 2012)**

|   |
|---|
| Клиническая оценка  |
| Общий анализ мочи и культуральное исследование мочи                       |
| Исключение ЗППП   |
| Суточный ритм мочеиспусканий, урофлоуметрия и определение остаточной мочи |
| 4-стаканная проба Meares-Stamey   |
| Микроскопия секрета предстательной железы                                 |
| Культуральное исследование секрета предстательной железы                  |
| «Пробное» лечение антибиотиками при наличии признаков воспаления          |

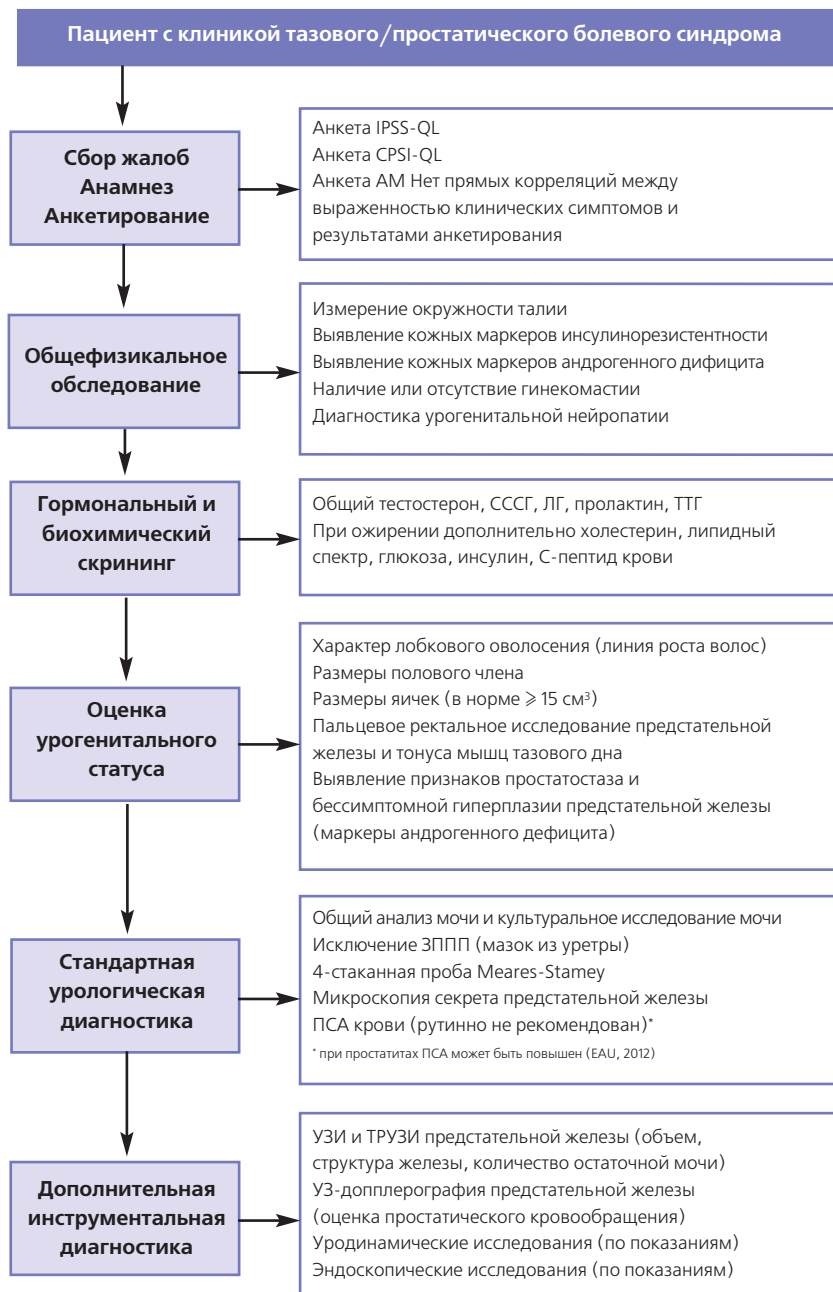


Рис 2. Оптимизация патогенетической диагностики воспалительных заболеваний предстательной железы

мероприятий при заболеваниях других органов, и этим ключевым отличием является андрогенозависимость предстательной железы, о которой мы в погоне за инфекцией совершенно забыли [24-31].

Во-вторых, современная наука получила достаточно доказательств патогенетической связи андрогенного дефицита, метаболического синдрома, сахарного диабета 2 типа с сосудистыми, неврологическими и другими метаболическими нарушениями на уровне систем органов и органов, включая предстательную железу [32-36]. Именно этот факт и требует сегодня своей практической

реализации, что, по нашему глубокому убеждению, позволит перейти от симптоматического лечения воспалительных заболеваний предстательной железы к их патогенетической терапии и профилактике.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В истории урологии не было и, пожалуй, нет и сейчас, заболеваний, более дискуссионных и сложных в понимании, чем воспалительные заболевания предстательной железы. Многовековая история их изучения не привнесла революционных перемен в эффективность современной те-

рапии, которая, по мнению многих исследователей и клиницистов, до сих пор остается неудовлетворительной. Клиническое коварство этих заболеваний состоит в общей клинической картине - наличии стойкого постоянного или рецидивирующего болевого синдрома в области малого таза и /или предстательной железы, причины которого крайне разнообразны и не всегда выявляются даже с помощью современных методов диагностики. Проблема современной методологии этих заболеваний состоит в сохраняющихся долгие годы неизменных подходах к диагностике и лечению, в алгоритмах которых по-прежнему ведущее место занимают методы идентификации инфекционного агента в предстательной железе и борьба с ним. Многочисленные теории СХТБ, ПБС и хронического инфекционного простатита говорят сегодня об их однозначно мультифакторном патогенезе. Поэтому в алгоритм современной диагностики необходимо активно включать методы обследования из смежных медицинских дисциплин (неврология, эндокринология, ангиология и т.д.), а также проводить оценку гормонального и метаболического статуса каждого пациента с тазово-простатической болью. Игнорировать роль половых гормонов как основных регуляторов простатического кровообращения, иннервации, метаболизма и иммунитета уже невозможно.

«Готовы ли мы сейчас для публикации рекомендаций по лечению хронического простатита? Мы думаем, что нет. Однако нам это надо сделать для того, чтобы перейти через трясины под названием «хронический простатит», - так в свое время высказался Д.К.Никель, один из основоположников современного учения о хроническом простатите.

Нам кажется, что новое понимание патогенеза воспалительных заболеваний предстательной железы на основе междисциплинарных взаимодействий поможет нам перейти эту диагностическую «трясину». Другого пути просто нет, так как только такой лечебно-диагностический сценарий соответствует высоким требованиям медицины XXI века - века патогенетической профилактики и патогенетического лечения всех заболеваний мужчин и их высокого качества жизни. ■



**Ключевые слова:** простатит, синдром хронической тазовой боли, простатический болевой синдром, патогенез, классификация, диагностика, междисциплинарный подход, оптимизация.

**Key words:** prostatitis, chronic pelvic pain syndrome, prostatic pain syndrome, pathogenesis, classification, diagnostics, interdisciplinary approach, optimization.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Young NH, Gereghty JC, Stevens AR. Chronic Prostatitis. // Johns Hopkins Hospital Rep. 1906. № 3. P. 271-384.
2. Nickel AC. The localization in animals of bacteria isolated from foci of infection. // JAMA. 1926. № 87. P. 1117-1122.
3. Campbell MF. Principals of urology: an introductory text to the diseases of the urogenital tract. Philadelphia: W.B. Saunders, 1957. – P. 311-314.
4. Руководство по урологии. / Под ред. Лопаткина Н.А. М.: Медицина, 1998. Том 2. – С. 393-440.
5. Простатит. / Под ред. Щеплева П.А. М.: МЕД-Пресс-Информ, 2007. 224 с.
6. Урология. Национальное руководство. / Под ред. Лопаткина Н.А. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. 1024 с.
7. Meares EM, Stamey TA. Bacteriologic localization patterns in bacterial prostatitis and urethritis. // Invest Urol. 1968. Vol. 5, № 5. P. 492-518.
8. Drach GW, Meares EM, Fair WR, Stamey TA. Classification of benign disease associated with prostatic pain: Prostatitis or Prostatodynia? // J. Urol. 1978. Vol. 120, № 2. P. 266.
9. Ильин И.И. Негонококковые уретриты у мужчин. М.: Медицина, 1991. 288 с.
10. Lummus WF, Thompson I. Prostatitis // Emerg Med Clin North. Am. 2001. Vol. 19, № 3. P. 691-707.
11. Meares EM. Prostatitis // In: Scientific foundation of Urology. / Eds. Chisholm GT, Fair WR, 3rd ed. - London: Hememann, 1990. – P. 373-378.
12. Nickel JC. The Pre and Post massage test (PPMT): a simple screening for prostatitis. // Tech. Urol. 1997. Vol. 3, № 1. P. 38-43.
13. Аполихин О.И., Сивков А.В., Лямин Б.А. Стандартизация оценки результатов лечения хронического простатита. // Материалы Пленума Правления Всеросс. общ-ва урологов. Саратов, 2004. – С. 30-31.
14. Извозчиков С.Б., Каприн А.Д. Синдром хронической тазовой боли: современные подходы к проблеме. // Материалы VI Российского конгресса «Мужское здоровье». - Москва, 2010. – С. 70-71.
15. McNaughton Colins M, Fowler FJ Jr, Elliot DB, Albertsen PC, Barry MJ. Diagnosing and treating chronic prostatitis: do urologist use four-glass test? // Urol. 2000. Vol. 55, № 3. P. 403-407.
16. Hellstrom WJ, Schmidt RA, Lue TF, Tanagho EA. Neuromuscular dysfunction in non-bacterial prostatitis. // Urol. 1987. Vol. 30, № 2. P. 183-187.
17. Руководство по андрологии. / Под ред. Тиктинского О.Л. Л.: Медицина, 1990. 416 с.
18. NIH Summary Statement. NIH/NIDDK workshop on Chronic Prostatitis Executive Summary, Bethesda MD, December, 1995.
19. Guideline on Chronic Pelvic Pain Syndrome/Chronic Prostatitis. EAU, 2003. 94 p.
20. Guideline on Chronic Pelvic Pain Syndrome/Chronic Prostatitis. EAU, 2008. 101 p.
21. Guideline on Chronic Pelvic Pain Syndrome. EAU, 2012. 132 p.
22. Рафальский В.В., Страчунский Л.С., Бабкин П.А. Валенская В.С., Габбасова Л.А., Дмитриева О.Б., Емельянова И.В., Крупин В.Н., Малев И.В., Петров С.Б., Рохликов И.М., Фурлетова Н.М., Хайрулов А.С. Резистентность возбудителей неосложненных инфекций мочевых путей в России. // Урология. 2006. № 5. С. 34-37.
23. Научный отчет о результатах многоцентрового исследования динамики антибиотикорезистентности возбудителей инфекций мочевых путей в различных субпопуляциях пациентов («ДАР-МИС»). Смоленск, 2011. - 118 с.
24. Тюзиков И.А. Новые патогенетические подходы к диагностике заболеваний предстательной железы у мужчин с ожирением, андрогенным дефицитом и диабетической нейропатией. // Андрология и генитальная хирургия. 2011. № 4. С. 34-39.
25. Калинин С.Ю., Тюзиков И.А. Практическая андрология. М.: Практическая медицина, 2009. 400 с.
26. Kalinchenko S, Vishnevsky EL, Koval AN, Mskhalaya GJ, Saad F. 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, № 2. P. 57-61.
27. Тюзиков И.А., Иванов А.П. Абактериальный синдром хронической тазовой боли у мужчин как мультидисциплинарная проблема. // Фундаментальные исследования. 2012. № 1. С. 121-124.
28. Тюзиков И.А., Мартов А.Г., Калинин С.Ю. Влияние ожирения и андрогенного дефицита на кровообращение предстательной железы. // Бюллетень Сибирской медицины. 2012. № 2. С. 80-83.
29. Тюзиков И.А. Клинико-экспериментальные параллели в патогенезе заболеваний предстательной железы. // Современные проблемы науки и образования (электронный журнал). 2012. № 1; URL: [www.science-education.ru/101-5476](http://www.science-education.ru/101-5476) (дата обращения: 08.02.2012).
30. Тюзиков И.А., Мартов А.Г., Калинин С.Ю. Новые системные механизмы патогенеза симптомов нижних мочевых путей у мужчин (литературный обзор). // Бюллетень Сибирской медицины. 2012. № 2. С. 93-100.
31. Gorbachinsky I, Akpinar H, Assimios DG. Metabolic syndrome and urological diseases. // Rev Urol. 2010. Vol. 12, № 4. P. 157-180.
32. Kalinchenko SY, Tishova YA, Mskhalaya GJ, Gooren LJ, Giltay EJ, 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, № 5. P. 602-612.
33. McVary K. Lower urinary tract symptoms and sexual dysfunction: epidemiology and pathophysiology. // BJU Int. 2006. Vol. 97, Suppl. 2. P. 23-28.
34. Ozden C, Ozdal OL, Urgancioglu G. The correlation between metabolic syndrome and prostatic growth in patients with benign prostatic hyperplasia. // Eur Urol. 2007. Vol. 51, № 1. P. 199-203.
35. Srikanthan P, Karlamangla AS. Relative Muscle Mass Is Inversely Associated with Insulin Resistance and Prediabetes. Findings from The Third National Health and Nutrition Examination Survey. // JCEM. 2011. Vol 96. P. 2898-2903
36. Yassin AA, Saad F, Gooren LJ. Metabolic syndrome, testosterone deficiency and erectile dysfunction never come alone. // Andrologia. 2008. Vol. 40, № 4. P. 259-264.

# Междисциплинарный подход к диагностике и лечению сексуальных дисфункций у больных хроническим простатитом

**Interdisciplinary approach in diagnostics and treatment of sexual dysfunctions in patients with chronic prostatitis**

*V.A. Cholodnyi*

Currently, the medical help to patients with sexual dysfunctions is provided based on the rather old methodology. The message of the interdisciplinary approach is based on the important understanding, that sexual pathology can not be managed by one of the isolated clinical subdisciplines, including urology, while it needs it's own methodology, specific methods of investigations and treatment.

In this article we present the classification of sexual dysfunctions due to chronic prostatitis, which embrace two mechanisms, specific – as a part of ejaculation alteration, and non-specific – as a consequence of the pathologic dominant formation to sensory income, somathogenic mental disorders and detraining syndrome. Mostly the somathogenic mental disorders are asthenic, depressive, hypochondriac and phobic syndromes. It should be noted, that the presence of chronic prostatitis doesn't exclude other etiologic causes of sexual dysfunction: pharmacogenic, organic (somatic and mental), imaginary, sexual disharmonies. The role of the urologist in this group of patients is to estimate the necessity and the tactics of the treatment for prostatitis and other organic causes of sexual dysfunction, while further he must refer the patient to the sexologist. Drawing a conclusion, it is necessary to keep to the optimal ratio between the treatment of organic cause and specific sexology methods, especially body-oriented psychotherapy.

*В. А. Холодный*

*Центральный клинический санаторий им. Дзержинского ФСБ России.*

**С**ексуальные расстройства при хроническом простатите встречаются в 41-78% случаев [1, 2]. Отсутствие надежных популяционных исследований об их общей распространенности не позволяет сделать вывод о причинно-следственной связи между этими патологическими состояниями. Медицинская помощь таким пациентам оказывается урологами на основе устаревших методологических позиций. В современной науке представление о том, что сексуальные расстройства являются следствием заболеваний половых органов, сформировалось в середине XIX века после работ L'Allemand C., 1836; Drysdale Ch., 1854 и др. Это отражает монодисциплинарную концепцию, прочно закрепившуюся в общественном сознании, современной практике оказания медицинской помощи и научной деятельности.

После публикации первых в СССР руководств для врачей по общей и частной сексопатологии под редакцией проф. Васильченко Г. С. в 1977 и 1983 гг. в отечественной сексопатологии получил развитие междисциплинарный подход. Сущность его в том, что понимание сексуальных расстройств не обеспечивается ни одной из смежных специальностей (урологией, гинекологией, эндокринологией, психиатрией, неврологией), а требует собственного категориального аппарата, специфических методов обследования и лечения, качественно отличающихся от таковых у других специальностей [3].

Так как, чаще всего, сексуальные дисфункции интерпретируются урологами как проявление хронического простатита, представляется важным на основе междисциплинарного подхода определить взаимоотношения между этими состояниями для выработки оптимальной тактики ведения больных.

Проанализированные нами многочисленные публикации по этому вопросу либо основаны на устаревших методологических позициях, либо содержат сложные теоретические модели без доступных практическому врачу методов их клинической верификации, а потому малоприменимы. Рассмотрим классификацию сексуальных дисфункций с позиций междисциплинарного подхода.

## **КЛАССИФИКАЦИЯ СЕКСУАЛЬНЫХ ДИСФУНКЦИЙ**

Все сексуальные расстройства подразделяются на: 1) нарушения психосексуального развития: полового самосознания, половой роли, психосексуальной ориентации и сексуальных предпочтений; 2) сексуальные дисфункции – расстройства основных проявлений сексуальности: интенсивности полового влечения, сексуального возбуждения, оргазма и сексуальные болевые расстройства.

Нами используется классификация сексуальных дисфункций, основанная на Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем,

10 пересмотра (МКБ-10), Руководстве по диагностике и статистике психических расстройств в четвертой пересмотренной редакции (DSM-IV-TR) Американской психиатрической ассоциации, классификации сексопатологии Васильченко Г. С. [3] и классификации оргазмических дисфункций Екимова М. В. [4]. Расстройства, с которыми при хроническом простатите пациенты не обращаются, мы опустили.

**I. Типологическая** (феноменологическая) классификация характеризует проявление сексуальной дисфункции. Этот принцип положен в основу классификации сексуальных дисфункций в разделе F52 МКБ-10.

1. Расстройства интенсивности полового влечения.

1.1. Снижение полового влечения, связанное со снижением желания сексуальной близости.

1.2. Снижение полового влечения, связанное с отвращением к сексуальным контактам.

1.3. Утрата полового влечения, связанная с отсутствием желания сексуальной близости.

1.4. Утрата полового влечения, связанная с отвращением к сексуальным контактам.

2. Расстройства сексуального возбуждения – эректильная дисфункция.

3. Расстройства оргазма.

3.1. Преждевременная эякуляция.

Данный термин, отраженный в МКБ-10, имеет историческое происхождение. Правильно было бы формулировать расстройство как преждевременный оргазм, так как эякуляция преждевременно наступает не изолированно, а как компонент оргазма.

3.2. Брадиоргазмия – оргазм наступает редко (менее 80% от всех половых актов) или с большими усилиями.

3.3. Гипооргазмия – снижение яркости оргазма.

3.4. Аноргазмия – отсутствие или утрата способности к достижению оргазма.

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

Далее обратим внимание на нарушения, связанные с копулятивным циклом, но не относящиеся к сексуальным дисфункциям. Приапизм и гемоспермия – исключительно органические расстройства. Анэякуляция

(аспермия) и олигоспермия также имеют органический генез, но могут нарушать сексуальность через гипоргазмию. Посткоитальная гениталгия бывает как органической, так и психогенной, может нарушать сексуальность или быть проявлением истинной сексуальной дисфункции, например, снижения полового влечения, связанного с отвращением к сексуальным контактам.

**II. Динамическая** классификация – по отношению к началу половой жизни.

1. Первичные расстройства, возникшие с начала половой жизни.

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

В англоязычной литературе первичные расстройства иногда называются врожденными, а вторичные – приобретенными [5]. Использование данной терминологии семантически ошибочно, так как сексуальность и сексуальные дисфункции формируются в онтогенезе в процессе психосексуального развития, т. е. всегда являются приобретенными.

**III. По селективности.**

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

2. Генерализованные – возникающие всегда.

**IV. По причинно-следственным связям.** Если имеется сочетание нескольких сексуальных дисфункций, то можно либо выделить основную и осложнение основной, например, из-за семейных конфликтов может снизиться влечение (основное сексуальное расстройство – снижение полового влечения), а затем и нарушиться оргазм (осложнение основного расстройства – брадиоргазмия). Как и в соматической медицине, может быть так, что несколько дисфункций являются конкурирующими расстройствами, то есть без причинно-следственной связи между ними, либо несколько дисфункций – проявление одного органического расстройства, например, при возрастном дефиците возникают снижение либидо, эректильная дисфункция, гипоргазмия, брадиоргазмия.

**V. Этиопатогенетическая классификация.**

1. Мнимые сексуальные расстройства. Относятся в рубрику F52.8 МКБ-10.

2. Истинные сексуальные дисфункции – не обусловленные органическими нарушениями или болезнями (соматическими или психическими). Именно эти расстройства относятся к разделу F52 МКБ-10.

Некоторые авторы называют эту группу психогенными сексуальными дисфункциями [4, 5, 6]. Эта формулировка нам кажется не совсем удачной по следующим основаниям. Во-первых, термин «психогенный» имеет два значения: 1) обусловленный психологической травмой [7]; 2) имеющий психическое происхождение [8]. Как станет понятно ниже, не все истинные сексуальные дисфункции обусловлены психотравмами. Во-вторых, сексуальная дисфункция вследствие реактивного психоза или шизофрении по этиологии является психогенной, но, согласно этиопатогенетической классификации и по МКБ-10, будет относиться к группе симптоматических сексуальных дисфункций, так как обусловлена психиатрическим заболеванием. Таким образом, термин психогенные сексуальные дисфункции шире термина истинных сексуальных дисфункций.

3. Симптоматические сексуальные дисфункции – обусловленные органическими нарушениями или болезнями (соматическими или психическими). В этом случае сексуальные дисфункции отражаются в диагнозе после указания заболевания или расстройства, которое их вызвало, через двоеточие. По МКБ-10 учитываются не самостоятельно в разделе F52, а по заболеванию и расстройству, которое их вызвало.

4. Сексуальные дисгармонии – нарушение сексуального взаимодействия в паре, которое вызывает недовольство партнеров существующими интимными отношениями. Могут приводить либо к мнимым, либо к истинным сексуальным дисфункциям.

Возможны этиопатогенетически смешанные варианты.

Несмотря на наличие пяти компонентов сексологического диагноза по данной классификации, для формулирования четырех первых и части пятого – не требуются дополнительные методы обследования, а достаточно использование клинко-сексологического метода, который будет описан в следующем разделе. ■



## МЕХАНИЗМЫ ФОРМИРОВАНИЯ СЕКСУАЛЬНЫХ ДИСФУНКЦИЙ ВСЛЕДСТВИЕ ХРОНИЧЕСКОГО ПРОСТАТИТА

На первый взгляд отнесение сексуальных дисфункций вследствие хронического простатита к симптоматическим очевидно. Однако представляется важным обратить внимание на три замечания. Во-первых, механизмы развития «хронический простатит → сексуальная дисфункция» могут быть различными, а значит, будет отличаться и лечение. Во-вторых, не обязательна каузальная связь «хронический простатит → сексуальная дисфункция». По данным Ворника Б. М. [9], полученным в Киевском центре сексологии, андрологии и репродукции, у 63 % больных с органическими заболеваниями, сочетающимися с сексуальными дисфункциями, после обследования сексуальные дисфункции признаются психогенными. В-третьих, даже при наличии указанной связи не исключаются иные этиопатогенетические факторы в формировании сексуальной дисфункции. При оценке положительных результатов лечения сексуальных дисфункций урологическими методами, направленными на патологию в предстательной железе, необходимо принимать во внимание, что в подавляющем большинстве статей, описывающих эффективность такого лечения, отсутствуют данные об отдаленных результатах. Кроме того, при слепых плацебо контролируемых испытаниях новых лекарственных препаратов для лечения эректильной дисфункции положительный эффект плацебо достигается у 25-30 % больных [10].

Следовательно, диагностику необходимо вести по двум направлениям: отдельно применять специальные методы для диагностики хронического простатита (пальпация предстательной железы, микроскопия, бактериологическое, ИФА, ПЦР исследования секрета предстательной железы на инфекции, УЗИ, урофлоуметрия) и отдельно - специфические методы диагностики сексуальных дисфункций, среди которых клиничко-сексологический метод является основным.

Последний построен на беседе, в процессе которой субъективное ис-

следование (жалобы, анамнез заболевания и анамнез жизни) имеет сексологическую направленность. При сборе жалоб выясняется эмоциональное и рациональное отношение пациента к расстройству. При оценке психосексуального развития обращается внимание на сексуальные психотравмы, воспитательные программы, половые роли родителей, взаимоотношения родителей между собой и с пациентом, сформировавшиеся осознаваемые и неосознаваемые сексуальные сценарии, диагностируемые при анализе мастурбаторных фантазий, возбуждающих сцен в художественной литературе, фильмах, в том числе эротических, снов. Половая жизнь изучается в парном контексте: от кого исходит инициатива, мотивы, как происходит докоитальное взаимодействие, течение каждой из стадий копулятивного цикла, настроение после его завершения, удовлетворенность, проявление сексуальных абстиненций. Выявляются личностные, партнерские и ситуационные факторы, тормозящие сформированную сексуальность и приводящие к сексуальным неврозам. Оценивается половая конституция. Хорошую информацию дает оценка несексуальных брачных факторов: физического, материального, культурального, бытового, микросоциального, психологического. Как видно, объем обследования при клиничко-сексологическом методе достаточно большой. Не обязательно получать все данные при первой встрече. Главное – не ограничиться методами диагностики соматической патологии.

Для диагностики иных заболеваний и расстройств, могущих привести к сексуальным дисфункциям, могут потребоваться дополнительные обследования и консультации соответствующих врачей-специалистов. Далее рассмотрим механизмы формирования сексуальных дисфункций вследствие хронического простатита. Мы специально опускаем множество существующих сложных теоретических моделей, группируя механизмы по критерию клинической значимости, то есть в какой мере выявление определенного механизма отразится на тактике ведения пациента.

I. Специфические механизмы реализуются через нарушение одной из составляющих копулятивного цикла:

нейрогуморальной, психической, эрекции, эякуляторной. Определенная болезнь нарушает строго определенную составляющую. Вследствие хронического простатита специфически поражается только эякуляторная составляющая. В результате воспаления задней уретры или семенного бугорка возникает болезненная эякуляция. В стадии склероза хронического простатита, вследствие олигоспермии, может возникать гипооргазмия. Так как на долю секрета простаты приходится 20-35 % объема эякулята, то необходимо исключить и иные причины олигоспермии: обструкцию эякуляторного протока, эякуляторную дисфункцию [11], гипогонадизм. Других доказанных специфических механизмов при хроническом простатите нет.

II. Неспецифические механизмы. В отличие от специфических механизмов нарушение сексуальности происходит вследствие общебиологических закономерностей развития болезни. Здесь действует принцип: «Ни одно заболевание сексуальность не улучшает». Одно и то же заболевание может поражать разные составляющие копулятивного цикла. Выделяются три неспецифических механизма.

1. Через формирование патологической доминанты вследствие болевого или дизурического синдромов. Патологическая доминанта боли или дизурии подавляет сексуальность. Подкрепление доминанты происходит, если половая жизнь провоцирует усиление субъективных проявлений. В результате пациент начинает избегать половой жизни. Этот механизм действует и при посткоитальной гениталгии, которая, однако, может быть исключительно психогенной, но из-за неполной диагностики интерпретироваться пациентом и врачом как проявление простатита.

2. Через формирование соматогенных психических расстройств. Эти расстройства возникают вследствие 1) действия органических факторов заболевания, 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 соматического заболевания. Органическими факторами, кроме бо-

левого и дизурического синдромов, может быть синдром интоксикации, возникающий при обострении хронического бактериального простатита II (НИИ, 1995) или при склерозе предстательной железы с развитием инфравезикальной обструкции и хронической почечной недостаточности.

Доля органического компонента в возникновении соматогенных психических расстройств, по сравнению с неурологическими соматическими заболеваниями, невелика. Однако специфическая локализация патологического процесса и субъективных проявлений хронического простатита, социальные и научные предрасположенности, информационные ятрогении, коммерциализация медицины, агрессивная реклама потенцируют психогенные переживания и направляют острые соматогенные психические расстройства на сексуальность. По данным упомянутого доклада Ворника Б. М. [9], в 67 % случаев хронический простатит является психогенией или информационной ятрогенией. Особенно уязвимы пациенты с неблагоприятным преморбидным фоном, который будет охарактеризован при описании истинных невротических сексуальных дисфункций.

Остановимся на наиболее распространенных соматогенных психических расстройствах при хроническом простатите.

**Астенический синдром.** В его проявления укладываются свыше 60% жалоб в медицине. Обязательными признаками являются: 1) истощаемость (утомляемость) со снижением психической и физической выносливости, 2) психическая гиперестезия, 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. Зачастую отмечаются лабильность настроения со склонностью к тоске, инверсия суточного ритма сна, кошмарные сновидения, исчезновение ощущения отдыха после сна. Из-за психической истощаемости ослабевает эмоциональное реагирование на сексуальные воздействия («Нет сил на эмоциональное реагирование»).

В развитии синдрома выделяют три формы и стадии. При гиперестени-

ческой – возникают раздражительность, гиперестезия: становятся неприятными обычные шумы (шум проезжающих машин за окном), свет (от уличного фонаря, луны ночью), разговоры окружающих, прикосновение одежды, сон становится поверхностным. Легко появляются смех и слезы. Работоспособность снижена вследствие рассеянности. Эрекция становится нестойкой. В стадии раздражительной слабости (переходной) раздражительность и гиперестезия сочетаются с утомляемостью. Утрачивается способность контролировать внешние проявления собственных эмоций. Нестойкость эрекции может сочетаться с преждевременной эякуляцией. В гипостенической стадии человек постоянно ощущает общую слабость, разбитость, усталость, утомляемость, вялость, сонливость, подавленность, снижение интереса к окружающему. Аппетит снижен. Из-за психической истощаемости снижается внимание, ослабевает память, замедляется мышление. Из-за нетерпеливости больные не переносят ожидания и нахождения в очереди. Половое влечение снижается или утрачивается.

Кроме соматических заболеваний причинами астенического синдрома могут быть длительные индивидуально непереносимые или чрезмерные физические и психические перегрузки, гипо-, авитаминозы, интоксикации (за счет повышения расхода витаминов возникает гиповитаминоз), черепно-мозговые травмы, невротические расстройства. Большинство психических болезней могут дебютировать астенией до развития психотических синдромов. Так как утомление зачастую выдвигается пациентами в качестве причины сексуальной дисфункции, представляется важным заметить, что, во-первых, если человек постоянно утомляется, то для этого имеются глубинные (неосознаваемые) причины, среди которых, согласно нашим исследованиям, – недоверие к коллегам, заниженная самооценка, уход от решения серьезной жизненной проблемы, гиперкомпенсация неудовлетворенной потребности, ограниченность духовного развития, работа «не по душе» (в этом случае утомление носит психологический характер – усталость).

Во-вторых, часто имеется не истинное влияние утомления на половую жизнь, а неосознаваемое использование соответствующих мифов (сексуальная активность требует очень больших затрат энергии) для достижения и оправдания своих целей [12]: избегание половой близости из-за утраты привлекательности партнера, сексуальной дисгармонии, страх перед неудачей в половом акте, оправдание монотонной, эмоционально обедненной или стереотипной половой жизни.

**Депрессивный синдром.** Типичная депрессивная триада складывается из патологически сниженного настроения, замедленной двигательной активности, замедленного мышления. Важным механизмом развития сексуальных дисфункций является, так же как и при астеническом синдроме, подавление эмоционального реагирования на сексуальные воздействия. В общественном сознании, среди врачей (во многом в результате неправильных сведений из средств массовой информации, организованной деятельности фармацевтических компаний, распространяющих антидепрессанты, а также, следуя «моде») любое снижение настроения интерпретируется как депрессия. Между тем, при депрессии снижение настроения носит стойкий характер, не зависящий от внешних условий: ничто не может обрадовать человека. При хроническом простатите депрессия имеет невротический уровень, а потому такие пациенты редко попадают в поле зрения психиатров, как это бывает при психотической депрессии. Особые трудности возникают при диагностике маскированной депрессии, когда пациент жалуется не на снижение настроения, а на соматические нарушения или психопатологические расстройства невротического регистра. Такие пациенты длительно и безнадежно обследуются и лечатся у специалистов соматического профиля, в том числе по поводу «хронического простатита», меняют лечебные учреждения, профиль врачей, однако лечение не приносит результата. При внимательном опросе можно узнать о неспособности больного испытывать радость – ангедонии, ощущении безнадежности, стремлении уйти от

общения; любимая работа, занятия, домашние заботы начинают тяготить. О депрессии могут свидетельствовать изменения аппетита, массы тела, строения сна.

**Ипохондрический синдром** – необоснованное, чрезмерное беспокойство о собственном здоровье, убежденность в несуществующем заболевании, фиксация внимания на физических ощущениях. Включает триаду: неприятные, болезненные ощущения и расстройства, нарушения мышления, эмоциональные нарушения в виде сниженного настроения, в том числе страхи, тревоги. Нарушения мышления проявляются в форме патологических, т. е. лишенных реального основания и не соответствующих 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. Описаны ипохондрические идеи у больных хроническим простатитом: мужская неполноценность, неизлечимость недуга, неизбежность распада семьи, потеря социальной значимости, утрата жизненного смысла, бесперспективность своего существования. «Ипохондрическая готовность» с фиксацией на малейших ощущениях в половых органах – распространенная преморбидная особенность личности этих пациентов [13].

**Фобический синдром.** К сексуальным дисфункциям ведут эротофобия и коитофобия. Наиболее распространенные фабулы этих страхов: 1) страх нарушения сексуальности вследствие хронического простатита: любое физиологическое изменение сексуальности интерпретируется как последствие хронического простатита; 2) страх ухудшения течения хронического простатита (появления боли, усиления дизурических нарушений) вследствие половой жизни - так бывает при наличии в анамнезе болезненной эякуляции или постко-

итальной гениталгии. 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 [12]. Затем присоединяется первый механизм – избегающее поведение.

Таким образом, если у пациента с хроническим простатитом нет болевого, дизурического синдромов или интоксикации, то можно констатировать, что сексуальная дисфункция является либо психогенной, либо ее причиной является другое заболевание или синдром.

Вместе с тем, при анализе анамнезов заболеваний Ворником Б. М. [9] установлено, что у 77 % мужчин с жалобами на слабость эрекции лечение урологами начиналось с антибактериальной терапии (?).

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 детренированности – нарушение сексуальной функции после перерыва в половой жизни вследствие стационарного лечения или запретов врача. Отсутствие функции ведет к реактивной перестройке систем регуляции организма. В научной литературе отсутствуют исследования, подтверждающие патогенез феномена Белова (1912 г) (предполагалось, что при отсутствии половой

жизни накапливающийся секрет простаты всасывается в кровь и тормозит эндокринную функцию яичек) [3]. В пожилом возрасте на фоне других соматических заболеваний, нарушающих сексуальность, половое влечение может исчезнуть. Данный синдром может возникнуть не только как симптоматическая сексуальная дисфункция, но и вследствие иных причин: длительная командировка, разлука, беременность, болезнь супруги.

## ЭТАПЫ ЭТИОПАТОГЕНЕТИЧЕСКОЙ ДИАГНОСТИКИ СЕКСУАЛЬНЫХ ДИСФУНКЦИЙ

1. Мнимые сексуальные дисфункции. Развиваются вследствие искаженной информации, полученной от сексуального партнера, родственников, социального окружения, врача, из средств массовой информации. К не критической оценке могут предрасполагать преморбидные особенности личности: интеллектуальное снижение акцентуации, психастеническая психопатия, тревожная мнительность, сниженная самооценка. Варианты расстройства: 1) с неадекватной личностной реакцией на естественные физиологические колебания сексуальных проявлений, 2) с преобладанием неправильного поведения одного или обоих партнеров или сексуальных дефектов женщины, 3) с преобладанием чрезмерных требований к себе, 4) с отнесением к себе воображаемых изъянов [3]. Хотя расстройства мнимые, но вызывают реальные страдания пациента, нарушают его психологическое равновесие. Лечение их бывает сложным. Могут перейти в истинные расстройства.

После того, как врачу стало понятно, что расстройство не является мнимым, можно исключить несколько простых для диагностики симптоматических сексуальных дисфункций.

2. Симптоматические фармакогенные сексуальные дисфункции. По справедливому утверждению специалистов, занимающихся изучением экологии человека, необоснованное и бесконтрольное применение лекарств является самой крупной экологической катастрофой в человеческой популяции. Перечень



препаратов, вызывающих сексуальные дисфункции, приводится в таблице [5, 14, 15].

3. Симптоматические сексуальные дисфункции, обусловленные бытовыми, производственными интоксикациями, радиоактивным излучением. К бытовым интоксикациям относятся прием алкоголя, наркотиков, табакокурение. Так, разовый прием алкоголя повышает половое влечение, но снижает эрекцию. Производственные интоксикации могут быть обусловлены воздействием тетраэтилсвинца и другими соединениями свинца, соединениями ртути [3].

4. Сексуальные дисгармонии. У каждого из партнеров сексопатология отсутствует. Данное расстройство всегда ситуационное, то есть с другими партнерами проявлений сексуальных дисфункций не будет. Подразделяются на социально-психологические (неодинаковое отношение к сексу, сценарные предпочтения), физиологические (разные половые конституции), технические (разные позиции, вызывающие адекватную эрогенную стимуляцию) [12].

На следующем этапе диагностируются истинные сексуальные дисфункции.

5. Истинные сексуальные дисфункции подразделяются на две группы.

5.1. Дизонтогенетические дисфункции - нарушения психосексуального развития, не соответствующие нормативному партнерскому сексу. Дизонтогенез включает

- краевые (пограничные) нарушения психологического компонента психосексуального развития: полового самосознания, половой роли, психосексуальной ориентации и сексуальных предпочтений. В отличие от ядерных нарушений пациент не осознает или недооценивает факт отклонений, а потому и жалуется не на девиации психосексуального развития, а на сексуальные дисфункции [4]. Так, осознавая свой морфологический пол, на уровне фантазий мужчина может предпочитать противоположное по лороловое поведение, в том числе в сексе. Именно пассивная роль при активности женщины будет возбуждать такого мужчину. Данный вид нарушений обладает высокой резистентностью к лечению;

- нарушения телесного компонента

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

|                   |
|-------------------|
| Транквилизаторы   |
| Нейролептики      |
| Антидепрессанты   |
| Антиандрогены     |
| Кортикостероиды   |
| Холинолитики      |
| β-адреноблокаторы |
| Фентоламин        |
| Симпатолитики     |
| Верапамил         |
| Гипотиазид        |
| Спиронолактон     |
| Дигоксин          |
| Индометацин       |
| Теofilлин         |
| Метоклопрамид     |
| H2-блокаторы      |
| Кетоконазол       |
| Флуконазол        |
| Антиконвульсанты  |
| Фибраты           |

психосексуального развития, проявляющиеся неадекватностью эрогенных зон (выделена Екимовым М. В. [4]). Например, преждевременная эякуляция вследствие сформировавшейся в процессе психосексуального развития привычки (стереотипа) быстрого достижения оргазма.

5.2. Невротические дисфункции (сексуальные неврозы, неврозы с первичным, непосредственным поражением сексуальной сферы) - психогенное искажение сексуальных реакций. Для формирования невроза необходимы два условия.

1. Сексуальная психотравма, лично значимая для больного. Диапазон психотравмирующих воздействий чрезвычайно широк: страх неудачи, излишний контроль полового акта, обиды, измены. Психотравмирующее воздействие могут оказывать глубинные (неосознаваемые) конфликты: брак по расчету, экзистенциальные различия, отчуждение в отношениях, непризнание мужчины в статусе хозяина семьи, соответствующего «мужской роли».

2. Преморбидный фон:

- 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, 13];
- черепно-мозговая травма в анамнезе;
- функциональное состояние организма: пубертатный период, утомление, недостаток сна, психологическое напряжение несексуального характера, гиповитаминоз, тяжелые соматические заболевания, интоксикации, алкоголизм, наркомания.

Сексуальные дисфункции могут сформироваться от несексуальных неврозов с вторичным вовлечением сексуальной сферы: неврастении, истерии, невроза навязчивых состояний. В этом случае, хотя сексуальная дисфункция также является психогенной, но относится уже к симптоматическим сексуальным дисфункциям вследствие невроза. Соответственно, психотравма будет носить несексуальный характер.

5. Симптоматические сексуальные дисфункции. Перечень заболеваний этой группы огромен. В 80% причинами симптоматических эректильных дисфункций являются сахарный диабет, артериальная гипертензия, приводящие к микроангиопатии, табакокурение, приводящее к пенильному ангиоспазму, и атеросклероз внутренних подвздошных и пенильных артерий [15]. В пожилом возрасте частая причина – приобретенный андрогенный дефицит. Уже после 30 лет клинически выраженный приобретенный андрогенный дефицит встречается с частотой 7-30% [14]. Практически у всех больных с депрессивным синдромом, описанным выше, отмечаются сексуальные дисфункции.

С позиций междисциплинарного подхода к оценке выявленных органических расстройств или заболеваний (соматических или психических), могущих нарушать сексуальную функцию, необходимо обратить внимание на следующие положения. Во-первых, так как обнаружение органических расстройств или заболеваний не

исключает их сочетание с истинной сексуальной дисфункцией, то описанный алгоритм диагностики необходимо выполнять полностью, а не останавливаться на констатации симптоматической дисфункции. Во-вторых, причиной клинических проявлений, которые укладываются в критерии хронического простатита ИШВ / невоспалительного синдрома хронической тазовой боли (NIH, 1995), могут быть недиагностированные заболевания и расстройства, которые одновременно вызывают и сексуальную дисфункцию [16, 17]. Например, истерический невроз (конверсионное расстройство), маскированная депрессия и др.

6. Синдром дезактуализации сексуального поведения может быть отнесен к разным этиопатогенетическим группам сексуальных дисфункций. Возникает в результате 1) инвалидизирующих или опасных для здоровья заболеваний: потеря зрения, конечности, орхэктомия, эпицистостомия, онкологическое заболевание; 2) занятости решением важной задачи: подготовка к операции, уход за тяжело больным, судебное разбирательство, воплощение творческого замысла, защита диссертации; 3) изменения системы ценностей. 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 (у больных хроническим простатитом частая ситуация - при повышении простатспецифического антигена крови) сознание человека занято этим недугом, обследованием, лечением, предстоящей операцией, перспективами дальнейшей жизни, что может стать более важным для него, чем половая жизнь.

Очевидно, что правильный и точно сформулированный диагноз - залог успешного лечения.

## **ПРИНЦИПЫ ЛЕЧЕНИЯ СЕКСУАЛЬНЫХ ДИСФУНКЦИЙ**

Междисциплинарный подход состоит в выборе оптимального соотношения между методами лечения имеющегося органического наруше-

ния или болезни (соматической или психической) и специфических сексологических методов. Не вызывает сомнения, что при симптоматических сексуальных дисфункциях купирование субъективных проявлений заболевания (боли, дизурии) приводит к устранению сенсорного психотравмирующего компонента, что создает благоприятный фон для лечения сексуальных дисфункций.

Классификация методов лечения сексуальных дисфункций.

I. По воздействию на уровень организации живого.

1. Биологические: операции, медикаменты, физические тренировки, физиопроцедуры.

2. Психологические.

2.1. Патогенетическая психотерапия: разъяснительная, аналитическая, глубинная.

2.2. Тренинговая (обучающая, бихевиоральная) психотерапия.

3. Телесные (секс-терапия): десенсибилизирующая, сценарно-ориентированная, реконструктивная (тренинговая, обучающая), поведенческая, реактивирующая, компенсаторная, адаптирующая, заместительная секстерапия [4, 18-20].

II. По уровню воздействия на расстройство: этиологические, патогенетические и симптоматические.

Такое разделение носит условный характер, так как в реальном лечебном процессе различные методы лечения взаимопроникают. Так, все упражнения секстерапии не делимы от обсуждения психосексуальных затруднений, осмысления их причин, понимания партнерских факторов и т.д. С другой стороны, и вербальная психотерапия без вовлечения телесного компонента сексуальной дисфункции мало эффективна. Именно поэтому в настоящее время широко используется понятие, объединяющее психологические и телесные методы лечения, - телесно-ориентированная психотерапия. При невозможности вылечить, устранить расстройство применяются компенсаторные, адаптирующие, заместительные методы реабилитации. При сексуальных дисгармониях эффективна супружеская [21] или парная психотерапия.

Очевидно, что при симптоматических сексуальных дисфункциях

вследствие хронического простатита специфическое сексологическое лечение будет зависеть от механизма развития дисфункций. При олигоспермии, сопровождающейся гипоргазмией, применяется реабилитация, направленная на усиление сексуальной стимуляции, развитие красочности сексуальных переживаний. При формировании патологической доминанты - десенсибилизирующая, отвлекающая терапия. При соматогенных психических расстройствах лечение будет определяться типом расстройства. При синдроме детренированности необходима реактивирующая телесно-ориентированная психотерапия.

Арсенал симптоматических медикаментозных методов лечения исчерпывается ингибиторами фосфодиэтилэстеразы 5 типа, антидепрессантами, ингибирующими обратный захват серотонина, и местными анестетиками. Ненаркотические анальгетики могут быть отнесены к данной группе лишь с формальных позиций, так как практически при анализируемой патологии неприменимы.

Урология - это не только специальность соматической медицины, но это еще и хирургическая специальность. Специфика мышления уролога ставит неорганические расстройства на последнее место по значимости в нарушении здоровья. Применительно к сексуальным дисфункциям ситуация обратная: чем меньше органических причин сексопатологии удастся обнаружить, тем более тонкие психологические инструменты необходимы для диагностики, лечения и реабилитации.

Если уролог не владеет специфическими сексологическими методами диагностики и лечения, то при наличии сексуальной дисфункции у больного хроническим простатитом он должен оценить необходимость и тактику лечения хронического простатита, других органических причин сексуальной дисфункции, при необходимости (а не на всякий случай) назначить лечение органической патологии, а для ведения сексуальной дисфункции направить пациента к врачу-сексологу. Так как психотерапия сексуальных дисфункций должна быть телесно ориенти-

рованной, то помощь психотерапевта в лечении сексуальной дисфункции будет мало эффективной.

\*\*\*

Сексуальные дисфункции при хроническом простатите развиваются по специфическому механизму вследствие поражения эякуляторной составляющей, по неспецифическим механизмам вследствие формирования патологической доминанты на сенсогенные воздействия, сомато-

генных психических расстройств и синдрома детренированности. Верификация диагноза хронического простатита не исключает иные этиопатогенетические формы сексуальных дисфункций: фармакогенные, вследствие других органических нарушений и болезней (соматических и психических), мнимые, истинные сексуальные дисфункции, сексуальные дисгармонии. Понимание сексопатологии не обеспечивается ни одной из смежных специальностей

(урологией, гинекологией, эндокринологией, психиатрией, неврологией), а требует собственного категориального аппарата. Междисциплинарный подход к ведению сексуальных дисфункций состоит в сочетании специальных методов обследования и лечения органических нарушений и болезней (соматических и психических), клиникосексологического метода обследования и специфических сексологических методов лечения. ■

**Ключевые слова:** сексуальные дисфункции, хронический простатит, междисциплинарный подход, секс-терапия, телесно-ориентированная психотерапия.

**Key words:** sexual dysfunction, chronic prostatitis, interdisciplinary approach, sex-therapy, body-oriented psychotherapy.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Ефремов Е. А., Ковалев В. А., Королева С. В. и др. Хронический простатит и сексуальная дисфункция // Материалы Всероссийской конф. «Мужское здоровье» – М., 2003. С. 64-65.
2. Ткачук В. Н. Хронический простатит. – М.: Медицина для всех, 2006. 112 с.
3. Сексопатология: справочник / Под ред. Г. С. Васильченко. М.: Медицина, 1990. 576 с.
4. Екимов М. В.оргазмические дисфункции у женщин: пособие для врачей. СПб.: ИД СПбМАПО, 2011. 302 с.
5. Каплан Г. И., Сэдок Б. Дж. Клиническая психиатрия: пер. с англ.: в 2 т. Т. 1. М.: Медицина, 1998. 672 с.
6. Руководство по сексологии / Под ред. С. С. Либиха. СПб.: Питер, 2001. 480 с.
7. Энциклопедический словарь медицинских терминов: в 3 т. Т. 2. М.: Советская энциклопедия, 1983. 448 с.
8. Большой толковый медицинский словарь (Oxford): пер. с англ.: в 2 т. Т. 1. М.: Вече, АСТ, 1998. С. 200-201.
9. Солодова А. А. Андрология – взгляд в будущее. VII Международный Конгресс Профессиональной ассоциации андрологов России (ПААР) // Урология сегодня. 2012. № 3 (19). С. 10-12.
10. Paick JS, Kim SW, Yang DY, Kim JJ, Lee SW, Ahn TY, Choi HK, Suh JK, Kim SC. The efficacy and safety of Udenafil, a new selective phosphodiesterase type 5 inhibitor, in patient with erectile dysfunction // J Sex Med. 2008. Vol. 5, N 4. P. 946-953.
11. Андрология: клинические рекомендации / Под ред. П. А. Щеплева. М.: ИД «Медпрактика-М», 2012. 156 с.
12. Сочетание нарушений половой функции у мужчин и женщин // Руководство по андрологии / Под ред. О. Л. Тиктинского. Ленинград: Медицина, 1990. 222-233.
13. 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.-прак. конф. Курск: Маэстро-Принт, 2000. С. 71-74.
14. Дедов И. И., Калинин С. Ю. Возрастной андрогенный дефицит у мужчин. М.: Практическая медицина, 2006. 240 с.
15. Кротовский Г. С. Медикаментозное лечение эректильных дисфункций. М.: БИНОМ, 1998. 128 с.
16. Ефремов Е. А., Дорофеев С. Д., Панюшкин С. М., Бедретдинова Д. А. Сексуальные нарушения при хроническом простатите // Лечащий врач. 2005. № 10. С. 50-55.
17. Кочарян Г. С. Сексуальные дисфункции у больных хроническим простатитом: модели формирования // Здоровье мужчины. 2012. Т. 41, № 2. С. 114-122.
18. Вагнер Р., Грин Р. Импотенция: физиология, психология, хирургия, диагностика и лечение: пер. с англ. – М.: Медицина, 1985. – 240 с.
19. Кемпер И. Практика сексуальной психотерапии: пер. с нем.: в 2 т. М.: Изд. группа «Прогресс – «Культура», изд-во агентства «Яхтсмен», 1994 Т. 1: 288 с, Т. 2: 192 с.
20. Кочарян Г. С., Кочарян А. С. Психотерапия сексуальных расстройств и супружеских конфликтов. М.: Медицина, 1994. с. 224
21. Крагохвил С. Психотерапия семейно-сексуальных дисгармоний: пер. с чешского. М.: Медицина, 1991. 336 с.
22. Аляев Ю. Г., Винаров А. З., Ахвледиани Н. Д. Хронический простатит и копулятивные нарушения // Врачебное сословие. 2004. № 5-6. С. 6-8.



# Сравнительная эффективность медикаментозного лечения дисфункции мочевого пузыря у пациентов с ДГПЖ в период послеоперационной реабилитации

**Comparative efficacy of medical treatment in patients with voiding dysfunction after operation due to benign prostatic hyperplasia**

*М.К. Алчинбаев, К.М. Абдилманов, М.Т. Батырбеков, И.Б. Мансурова, Ж.Е. Куаншалиева*

We present the results of medical therapy of post-operative overactive bladder symptoms in 76 patients who underwent the operation for benign prostatic hyperplasia. The first signs of bladder dysfunction were urgency, urinary incontinence and were found in patients mean in 1.5 months after operation. Urodynamic studies showed the presence of overactive bladder in patients.

All patients after the operation were divided into three groups. Patients of group 1 (n=25) received tolterodine 2 mg twice a day, patients of group 2 (n=25) received tamsulosin 0.4 mg once a day, patients of group 3 (n=26) received combination therapy with tolterodine 2 mg once a day and tamsulosin 0.4 mg once a day. The total length of the treatment was 3 months, interim results were obtained at 2 weeks and 1 month of treatment. Efficacy was estimated through the subjective estimation of the micturition by the patients and by the urodynamic criteria.

The most effective type of therapy was the combination therapy using tolterodine 2 mg once a day and tamsulosin 0.4 mg once a day; being on this therapy 65.3% presented with subjective improvement and significant improvement in urodynamic parameters.

Drawing a conclusion, it is reasonable to prescribe choline-blockers and alpha-blockers in patients immediately after operation due to prostate enlargement. This would efficiently prevent the overactive bladder symptoms to occur.

*М.К. Алчинбаев, К.М. Абдилманов, М.Т. Батырбеков, И.Б. Мансурова, Ж.Е. Куаншалиева*

*Научный центр урологии имени Б.У. Джарбусынова  
г. Алматы, Казахстан*

**Н**едержание мочи и ассоциативные симптомы, которые входят в общее понятие гиперактивный мочевой пузырь (ГАМП), широко распространены в общей популяции и оказывают неблагоприятное воздействие на качество жизни. По данным зарубежных авторов, нарушения мочеиспускания ежегодно выявляются в среднем у 27% населения в возрасте 60–80 лет [1, 2]. Изучение эпидемиологии нарушений мочеиспускания указывает, что у мужчин в возрасте 55–67 лет дизурия развивается вследствие повреждения мочевого пузыря при оперативных вмешательствах на предстательной железе, при склерозе шейки мочевого пузыря, в то время как пациенты старшей возрастной группы (старше 70 лет) чаще страдают нейрогенной дисфункцией вследствие дегенеративных процессов нервных волокон, а также развивающейся слабости сфинктера [3].

Доброкачественная гиперплазия предстательной железы (ДГПЖ) является наиболее частой причиной детрузорно-сфинктерной диссинергии у мужчин, а современные малоинвазивные трансуретральные вмешательства значительно увеличивают риск развития нарушений уродинамики в послеоперационном периоде [4, 5].

Недержание мочи, невозможность самостоятельного контроля процессов мочеиспускания приводят к серьезному ухудшению качества жизни у данной категории пациентов, поэтому своевременная диагностика, лечение и профилактика нарушений уродинамики является актуальной проблемой современной урологии [6].

Симптомы нижних мочевых путей являются распространенным состоянием, диагностируемым в общей популяции мужского населения, в то время как частота ГАМП составляет лишь 12%. Однако финансовые затраты, выделяемые на лечение ГАМП, в среднем в 10 раз превы-

шают купирование симптомов нижних мочевых путей и составляют миллионы евро для клинической и социальной реабилитации [7, 8]

Цель исследования – оценить эффективность медикаментозной терапии гиперактивного мочевого пузыря у больных ДГПЖ в послеоперационном периоде.

**МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ**

В амбулаторно-стационарных условиях Научного центра урологии было обследовано 76 больных ДГПЖ, у которых в период послеоперационной реабилитации было выявлено нарушение уродинамики нижних мочевых путей. 48 пациентам (63%) была произведена трансуретральная резекция ДГПЖ, у 28 пациентов (37%) ГАМП был выявлен после чреспузырной аденомэктомии. Средний возраст пациентов составил 68,7±11,5 лет. Были изучены сроки развития дисфункции мочевого пузыря в послеоперационном периоде, при этом у большинства пациентов (63%) признаки ГАМП были выявлены в течение 1 месяца после проведенной операции (табл. 1).

**Таблица 1. Сроки выявления нарушения уродинамики у исследуемых пациентов**

| Срок возникновения дизурии (после операции) | Количество пациентов |            |
|---|----------------------|------------|
|   | абс                  | %          |
| 2 недели                                    | 13                   | 17,2       |
| 1 месяц                                     | 35                   | 46,0       |
| 2-3 месяца                                  | 21                   | 27,6       |
| 6 месяцев                                   | 7                    | 9,2        |
| <b>ВСЕГО:</b>                               | <b>76</b>            | <b>100</b> |

При обследовании больных были изучены жалобы и применены следующие методы обследования:  
 – общий анализ крови, мочи и бактериальный посев мочи;  
 – ультразвуковое исследование органов малого таза с определением объема мочевого пузыря, остаточной мочи, толщины стенок мочевого пузыря;  
 – уродинамическое исследование: урофлоуметрия, цистотометрия;

– восходящая уретроцистограмма;  
 – анкета оценки мочеиспускания.

Для медикаментозного лечения ГАМП пациенты были разделены на 3 группы. Пациентам I группы (n=25) был назначен толтеродин в дозе 2 мг 2 р/сут., пациенты II группы (n=25) принимали тамсулозин в дозе 0,4 мг/сут, больным III группы (n=26) была назначена комбинация препаратов: толтеродин 2 мг/сут + тамсулозин 0,4 мг/сут. Медикаментозная терапия проводилась в течение 3-х месяцев, промежуточные результаты фиксировались через две недели и один месяц лечения. Эффективность терапии оценивали с помощью субъективной оценки мочеиспускания пациентами и данных ультразвукового и уродинамического исследований.

Статистический анализ проводился пакетами аналитических программ MS Excel, Statgraphics 5.4.

Все больные жаловались на учащенное мочеиспускание, 97% больных - на частое ночное мочеиспускание, 95% - на внезапные неудержимые позывы на мочеиспускание и 39,5% - на недержание мочи (рис. 1).

Результаты лабораторного обследования показали наличие лейкоцитурии у всех пациентов, что свидетельствовало о наличии воспалительного процесса.

По данным ультразвукового и уродинамического обследования больных, исходно до лечения ГАМП объем мочевого пузыря был в среднем равен 94,6±22,12мл, объем остаточной мочи – 48,7±17,3мл, максимальная скорость

**Таблица 2. Основные ультразвуковые и уродинамические показатели у пациентов до лечения ГАМП**

| Показатели                                       | Среднее значение |
|--|------------------|
| Объем мочевого пузыря, мл                        | 94,6±22,12       |
| Объем остаточной мочи, мл                        | 48,7±17,3        |
| Максимальная скорость потока мочи (Qmax), мл/сек | 9,6±0,8          |
| Время мочеиспускания, сек                        | 55,8±16,5        |
| Средняя скорость потока мочи, мл/сек             | 6,7±1,1          |

потока мочи – 9,6±0,8 мл/сек, время мочеиспускания – 55,8±16,5 сек, средняя скорость потока мочи – 6,7±1,1 мл/сек. (табл. 2). Необходимо отметить, что эти показатели не отражают достоверную уродинамическую картину ГАМП. Так, 27 пациентов испытывали затруднение заполнения мочевого пузыря и не удерживали объем мочи более 50 мл, что повлияло на показатели урофлоуметрии, которую рекомендовано проводить при минимальном объеме 80-100 мл.

Перед назначением медикаментозной терапии всем пациентам было рекомендовано контролировать объем потребляемой и выделяемой жидкости и вести дневник мочеиспускания. Кроме медикаментозного лечения некоторым больным была назначена гимнастика мышц тазового дна и сакральная нейроэлектростимуляция.

При приеме толтеродина больными (I группа) у 3-х пациентов отмечались побочные эффекты в виде

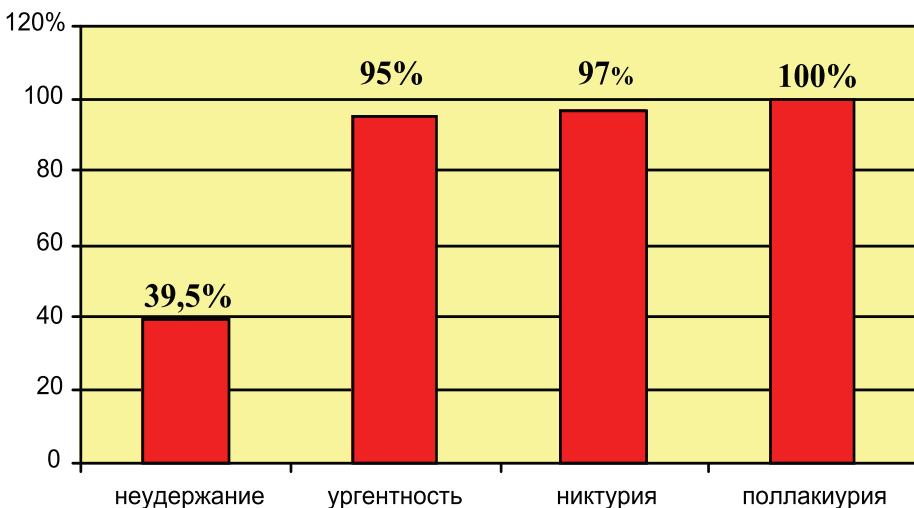


Рисунок 1. – Основные жалобы пациентов с послеоперационной дисфункцией мочевого пузыря.

сухости во рту, однако пациенты продолжали принимать препарат. Аллергических реакций не отмечалось. У больных II группы побочных эффектов от приема альфа1-адреноблокаторов не отмечалось. В III группе два пациента отмечали кратковременную диспепсию.

Результаты субъективной оценки мочеиспускания в различных группах представлены в таблице 3. Наилучшие показатели (65,3% больных отметили улучшение) наблюдались в группе, принимавшей комбинированную терапию, при приеме толтероидина улучшение мочеиспускания отмечено у 52% больных. Прием альфа1-адреноблокатора в качестве монотерапии практически не принес желаемого результата –

лишь 28% больных отметили улучшение.

Показатели ультразвукового исследования мочевого пузыря и данные уродинамического исследования, выполненные у больных через три месяца лечения толтероидом, показали достоверное увеличение объема мочевого пузыря (с  $95,1 \pm 18,4$  до  $102 \pm 9,4$  мл) и максимальной скорости потока мочи (с  $8,8 \pm 0,7$  до  $10,3 \pm 0,5$  мл/сек), снижение объема остаточной мочи (с  $51,1 \pm 16,0$  до  $10,1 \pm 8,8$ ), времени мочеиспускания (с  $56,1 \pm 12,0$  до  $30,1 \pm 8,0$ ) и средней скорости потока мочи (с  $7,1 \pm 1,3$  до  $5,1 \pm 0,5$ ) (табл. 4).

После анализа полученных данных был сделан вывод, что М-холиноблокаторы достоверно улучшают уродинамику нижних мочевых путей.

Отсутствие положительной динамики в данной группе пациентов было обнаружено лишь у 3 пациентов. По-видимому, это связано с тяжелым угнетением детрузорно-сфинктерной диссенергии, требующей хирургической коррекции.

Из анализа эффективности применения тамсулозина пациентами II группы следует, что достоверные изменения уродинамики были выявлены лишь у 5 пациентов, у 7 пациентов достоверно уменьшился только объем остаточной мочи.

При комбинированной терапии (толтероидин 2 мг/сут + тамсулозин 0,4 мг/сут) все показатели уродинамики значительно улучшились и превзошли те же показатели при лечении только толтероидом (табл. 5). У двух пациентов из данной группы не наблюдалось достоверных улучшений, у трех пациентов отмечалось ухудшение показателей.

Таким образом, комбинированное назначение М-холиноблокаторов и альфа1-адреноблокаторов пациентам с послеоперационной

Таблица 3. Субъективная оценка результата медикаментозного лечения

| Мочеиспускание | 1 группа (n=25) | 2 группа (n=25) | 3 группа (n=26) |
|----------------|-----------------|-----------------|-----------------|
| Улучшение      | 13 (52%)        | 7 (28%)         | 17 (65,3%)      |
| Без перемен    | 7 (28%)         | 11 (44%)        | 5 (19,3%)       |
| Ухудшение      | 5 (20%)         | 7 (28%)         | 4 (15,4%)       |

Таблица 4. Результаты лечения пациентов I группы (прием толтероидина)

| Показатели  | Сроки наблюдения |                   |                     |                     |
|---|------------------|-------------------|---------------------|---------------------|
|   | До лечения       | Через 2 недели    | Через 1 месяц       | Через 3 месяца      |
| Объем мочевого пузыря, мл                               | $95,1 \pm 18,4$  | $106,1 \pm 16,5$  | $110 \pm 12,3^*$    | $102 \pm 9,4^*$     |
| Объем остаточной мочи, мл                               | $51,1 \pm 16,0$  | $21,2 \pm 11,1^*$ | $15,5 \pm 9,1^{**}$ | $10,1 \pm 8,8^{**}$ |
| Максимальная скорость потока мочи ( $Q_{max}$ ), мл/сек | $8,8 \pm 0,7$    | $9,9 \pm 0,4$     | $10,8 \pm 0,4$      | $10,3 \pm 0,5^*$    |
| Время мочеиспускания, сек                               | $56,1 \pm 12,0$  | $51,1 \pm 13,5$   | $38,4 \pm 9,4^*$    | $30,1 \pm 8,0^{**}$ |
| Средняя скорость потока мочи, мл/сек                    | $7,1 \pm 1,3$    | $6,8 \pm 0,8$     | $5,3 \pm 0,5^*$     | $5,1 \pm 0,5^*$     |

\* $p < 0,05$ , \*\* $p < 0,001$  по сравнению с показателями до лечения

Таблица 5. Результаты комбинированной терапии дисфункции мочевого пузыря

| Показатели  | Сроки наблюдения |                     |                     |                     |
|---|------------------|---------------------|---------------------|---------------------|
|   | До лечения       | Через 2 недели      | Через 1 месяц       | Через 3 месяца      |
| Объем мочевого пузыря, мл                               | $99,2 \pm 16,8$  | $111,8 \pm 12,8$    | $110,4 \pm 10,1^*$  | $113,3 \pm 10,0^*$  |
| Объем остаточной мочи, мл                               | $60,5 \pm 14,3$  | $20,2 \pm 9,2^{**}$ | $15,5 \pm 8,8^{**}$ | $12,1 \pm 7,0^{**}$ |
| Максимальная скорость потока мочи ( $Q_{max}$ ), мл/сек | $7,9 \pm 1,1$    | $10,1 \pm 1,0^{**}$ | $11,3 \pm 0,7^{**}$ | $13,1 \pm 0,4^{**}$ |
| Время мочеиспускания, сек                               | $57,4 \pm 9,7$   | $46,2 \pm 8,8$      | $38,4 \pm 9,4^*$    | $30,1 \pm 8,0^{**}$ |
| Средняя скорость потока мочи, мл/сек                    | $7,3 \pm 1,5$    | $6,8 \pm 0,8$       | $5,3 \pm 0,5^{**}$  | $5,1 \pm 0,5^{**}$  |

\* $p < 0,05$ , \*\* $p < 0,001$  по сравнению с показателями до лечения



дисфункцией мочевого пузыря оказалось максимально эффективным.

## ОБСУЖДЕНИЕ

В результате получены данные о высокой эффективности комбинированной терапии гиперактивного мочевого пузыря М-холиноблокаторами с альфа1-адреноблокаторами. Kaplan S. с соавт. [9] при использовании комбинированной терапии достигли 80% эффективности. Авторы отметили преимущественную эффективность монотерапии тамсулозином по сравнению с толтероидом (72% и 65%), тогда как большинство исследователей склоняется к большей эффективности холиноблокаторов [9-11]. Такие противоречивые данные обусловлены скорее всего тем, что на-

рушения уродинамики в большинстве случаев связаны не с развитием ГАМП, а с выраженностью симптомов нижних мочевых путей, вызванных инфравезикальной обструкцией. В нашем же случае речь идет о дисфункции мочевого пузыря, развившейся после устранения инфравезикальной обструкцией. Поэтому, по нашему мнению, адреноблокаторы являются препаратами выбора при лечении ДГПЖ и симптомов нижних мочевых путей, в то время как при развитии послеоперационной дисфункции мочевого пузыря по типу ГАМП основным препаратом должен быть холиноблокатор. Полученные нами данные об эффективности терапии в 65,6% случаев позволяют рекомендовать холиноблокаторы с адреноблокаторами на ранних этапах

после оперативного вмешательства по поводу ДГПЖ в качестве профилактики ГАМП у данной категории больных.

## ВЫВОДЫ

1. Признаки дисфункции мочевого пузыря у пациентов, перенесших оперативное лечение ДГПЖ, появляются в среднем через 1,5 месяца после операции, что указывает на необходимость ранней профилактики ГАМП.

2. Комбинированная терапия послеоперационной дисфункции мочевого пузыря (толтероидин 2 мг/сут + тамсулозин 0,4 мг/сут) достоверно улучшает уродинамику нижних мочевых путей у мужчин с ДГПЖ в период послеоперационной реабилитации. ■

**Ключевые слова:** доброкачественная гиперплазия предстательной железы, трансуретральная резекция предстательной железы, чреспузырная аденомэктомия, осложнения, гиперактивный мочевой пузырь, профилактика, послеоперационная реабилитация.

**Key words:** benign prostatic hyperplasia, transurethral prostate resection, transvesical prostatectomy, complication, overactive bladder, prophylaxis, postoperative rehabilitation.

## ЛИТЕРАТУРА

- Abrams P, Andersson KE, Birder L, Brubaker L, Cardozo L, Chapple C. Members of Committees; Fourth International Consultation on Incontinence. Fourth International Consultation on Incontinence Recommendations of the International Scientific Committee: evaluation and treatment of urinary incontinence, pelvic organ prolapse, and fecal incontinence. // *Neurourology Urodynamics*. 2010. Vol.29, N1. P.213-240;
- Irwin DE, Milsom I, Hunskaar S, Reilly K, Kopp Z, Herschorn S, Coyne K, Kelleher C, Hampel C, Artibani W, Abrams P. Population-based survey of urinary incontinence, overactive bladder, and other lower urinary tract symptoms in five countries: results of the EPIC study. // *Eur Urol*. 2006. Vol.50, N 6. P.1306-1314.
- Козырев С.В. Диагностика и лечение гиперактивного мочевого пузыря у больных доброкачественной гиперплазией предстательной железы: Автореф. ... канд. мед.наук. Москва, 2008. 25 с.
- Kelleher CJ, Cardozo L, Chapple CR, Haab F, Ridder AM. Improved quality of life in patients with overactive bladder symptoms treated with solifenacin. // *BJU Int*. 2005. Vol. 95, N 1. P.81-85.
- Abrams P, Kelleher CJ, Kerr LA, Rogers RG. Overactive bladder significantly affects quality of life. // *Am J Manag Care*. 2000. Vol.6, №11. P.580-590.
- Andersson K. Prospective pharmacologic therapies for the overactive bladder // *Ther Adv Urol*. 2009. Vol. 1, N 2. P.71-83
- Coyne KS, Sexton CC, Thompson CL, Milsom I, Irwin D, Kopp ZS, Chapple CR, Kaplan S, Tubaro A, Aiyer LP, Wein AJ. The prevalence of lower urinary tract symptoms (LUTS) in the USA, the UK and Sweden: results from the Epidemiology of LUTS (EpiLUTS) study. // *BJU Int*. 2009. Vol.104, N 3. P.352-360.
- Reeves P, Irwin D, Kelleher C, Milsom I, Kopp Z, Calvert N, Lloyd A. The current and future burden and cost of overactive bladder in five European countries. // *Eur Urol*. 2006. Vol.50, N 5. P. 1050-1057
- Kaplan SA, Roehrborn CG, Rovner ES, Carlsson M, Bavendam T, Guan Z. Tolterodine and tamsulosin for treatment of men with lower urinary tract symptoms and overactive bladder: a randomized controlled trial. // *JAMA*. 2006. Vol. 296, N 19. P. 2319-2328.
- Chapple CR, Khullar V, Gabriel Z, Muston D, Bitoun CE, Weinstein D. The effects of antimuscarinic treatments in overactive bladder: an update of a systematic review and meta-analysis. // *Eur Urol*. 2008. Vol. 54, N 3. P. 543-562.
- Chapple C. Systematic review of therapy for men with overactive bladder. // *Can Urol Assoc J*. 2011. Vol.5, Suppl 2. P.143-145

# Методика комбинированного оперативного лечения больных тотальным кавернозным фиброзом

**The method of the combined surgical treatment in patients with total cavernous fibrosis**

*I.V. Vinogradov, I.V. Sadakova*

In the last years quiet often the muscle flaps with vascular supply are used in the esthetical penile surgery to augment the insufficient diameter of penis and to increase the blood supply. Nevertheless, this method was never used in patients with cavernous bodies fibrosis, though some benefits are concerned.

It is well known, that at the time of penile prosthesis implantation the lack of the tunica albuginea could be crucial when the cavernous fibrosis is present. This fact often forces the surgeons to use synthetic or allogenic patches, which could increase the risk for post-operative prosthesis infection. To circumvent this situation we have developed the original method of operation in patients with total cavernous fibrosis.

Taking into consideration the fact, that only 1% of male have erectile dysfunction due to the cavernous fibrosis, our experience with this technique in 11 patients is the largest in Russian scientific literature.

In this article we describe the technique and show the analysis of post-operative results, possible complications, their prevention and treatment. The advantage of the autotransplantation of the vascularised muscular flap with concomitant prosthesis placement is shown for patients with erectile dysfunction due to cavernous fibrosis. The estimation of the efficacy for this combined method is described. Also in our report we outline the indications for the implementation of this technique.

*И.В. Виноградов, И.В. Садакова*

*Кафедра клинической андрологии факультета повышения квалификации медицинских работников Российского университета дружбы народов, Москва*



Фиброз кавернозных тел – патологический процесс замещения нормальной кавернозной ткани фиброзной с полной потерей физиологической способности ткани к релаксации, что приводит к развитию эректильной дисфункции. К сожалению, в доступной нам литературе мы не нашли точных данных о распространенности кавернозного фиброза как причины эректильной дисфункции [1]. Поскольку патогенез и симптоматика болезни Пейрони и кавернозного фиброза схожи, в МКБ 10 эти два патологических состояния объединены в одну группу – пластическая индурация полового члена (N 48.6).

Фиброз кавернозных тел относится к числу редких заболеваний. Так, его распространенность по данным Vale JA. с соавт. составляет 388 человек на 100 000 населения (2-3% в мужской популяции), а ежегодный прирост выявляемости заболевания составляет 25,7 человек на 100 000 населения [2].

Единственным эффективным методом лечения тотального кавернозного фиброза является фаллопротезирование [3]. Существующие консервативные методики не оказывают должного лечебного эффекта и используются лишь как подготовительные мероприятия перед операцией. Они направлены на улучшение кровообращения в тканях полового члена или

максимально возможную коррекцию его размеров.

Так, по мнению Wilson S.K., наличие кавернозного фиброза значительно осложняет процесс хирургического вмешательства, создавая трудности при имплантации фаллопротезов [4]. Это связано с тем, что фиброзные изменения в тканях ведут к выраженному обеднению кровотока, изменению качественных характеристик кавернозной ткани и белочной оболочки. Уменьшение количества гладкомышечных клеток и увеличение синтеза коллагеновых волокон приводят к дефициту кавернозной ткани с последующей потерей ее эластичности.

Частота развития инфекционных осложнений при фаллопротезировании у больных кавернозным фиброзом составляет до 20% случаев [1]. Это может быть связано с недостаточной васкуляризацией тканей полового члена на фоне фиброзных изменений, а также с применением мало- или аваскуляризованных трансплантатов для замещения дефектов белочной оболочки. Вышеперечисленное объясняет необходимость усовершенствования хирургических методик фаллопротезирования у данной группы пациентов с целью снижения частоты развития таких осложнений, как перипротезная инфекция [5].

Даже при благоприятном исходе операции пациенты не всегда бывают полностью удовлетворены результатами лечения. По данным некоторых

авторов, изучавших качество жизни пациентов после фаллопротезирования, из 92% мужчин, удовлетворенных исходом операции, 70% заявили об улучшении качества сексуальной функции, 20% - не отметили каких-либо изменений, 10% пациентов пожаловались на некоторое ухудшение качества половой жизни. По мнению Kava BR. с соавт., одной из основных причин неудовлетворенности является уменьшение размеров полового члена (длины и толщины) [6].

За период с 2009 по 2011 гг. двадцати больным тотальным кавернозным фиброзом нами было выполнено фаллопротезирование с использованием полужестких имплантов. У 5 пациентов (25%) в раннем послеоперационном периоде развилось осложнение в виде протезной инфекции, что потребовало удаления протезов. Остальные 15 больных были осмотрены через год после операции. При этом 6 пациентов (33,3%) указали на недостаточную удовлетворенность результатами операции, несмотря на появившуюся возможность вести половую жизнь. Причиной послужило выраженное уменьшение длины и окружности полового члена.

Высокий процент осложнений, а также необходимость сохранения нормальных размеров полового члена после имплантации протезов, побудили нас к разработке и применению новой методики в реконструктивной хирургии тотального кавернозного фиброза.

У ряда пациентов с тотальным кавернозным фиброзом при выполнении фаллопротезирования мы использовали одновременную аутотрансплантацию васкуляризированных мышечных фрагментов.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Под наблюдением находилось 11 пациентов с диагностированным тотальным кавернозным фиброзом. Средний возраст больных составил  $51,2 \pm 6,4$  года. Было произведено комбинированное оперативное вмешательство - фаллопротезирование полужесткими протезами с одновременной аутотрансплантацией васкуляризированного мышечного фрагмента.

Выбор трансплантата осуществляли из двух вариантов: прямая мышца живота или передняя зубчатая мышца.

При отсутствии рубцов в области предполагаемой сосудистой ножки, донорскую зону определяли совместно с пациентом с учетом особенностей течения послеоперационного периода. Так, в случае использования прямой мышцы живота возникает слабость передней брюшной стенки, что впоследствии может привести к возникновению послеоперационных вентральных грыж. Это играет немаловажную роль, поскольку обращающиеся пациенты находятся в той возрастной категории, когда для них сохраняется актуальность физических нагрузок, в том числе и на мышцы брюшного пресса.

Мы проанализировали результаты использования васкуляризированного мышечного фрагмента при выполнении фаллопротезирования при тотальном кавернозном фиброзе, а также сравнили результаты применения двух видов мышечных лоскутов: передней зубчатой мышцы ( $n=3$ ), и фрагмента прямой мышцы живота ( $n=8$ ).

## ТЕХНИКА ОПЕРАЦИИ

Все операции проведены под эндотрахеальным наркозом. На первом этапе выполняли фаллопротезирование с использованием полужестких имплантов через венечный доступ. Выбор доступа осуществляли на основании необходимости тщательной мобилизации покровных тканей полового члена с целью последующей фиксации мышечного трансплантата. Выполняли вертикальные корпоротомии длиной не менее 5-6 см, бужирование кавернозных тел, в том числе с использованием кавернотомов или ножниц Метценбаума.

Затем осуществляли имплантацию цилиндров полужесткого протеза (использовали фаллопротезы уменьшенного диаметра). Дефекты белой оболочки ушивали непрерывным швом. Затем приступали к следующему этапу - аутотрансплантации васкуляризированного мышечного фрагмента. В случае использования передней зубчатой мышцы плечо больного отводили до угла  $90^\circ$ . Разрез выполняли по переднему краю широчайшей мышцы спины, начиная от вершины подмышечной впадины. Край широчайшей мышцы поднимали, обнажая торакодорсальные сосуды и их ветви, идущие к передней зубчатой мышце. Сосудисто-нервный

пучок выделяли на всем протяжении, обязательно сохраняя магистральное питание широчайшей мышцы спины и ее моторный нерв. Затем фрагмент мышцы, избранный для пересадки, отделяли от ребер (рис.1). Далее мышцу

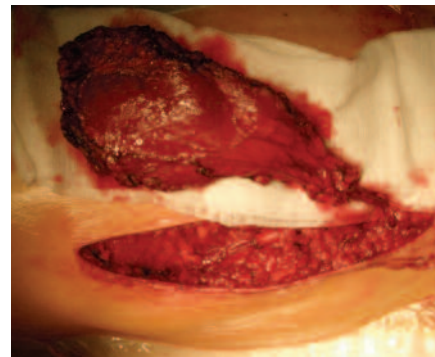


Рис. 1. Забор фрагмента передней зубчатой мышцы на питающих сосудах

перемещали в область полового члена, фиксировали к его белой оболочке.

После этого выполняли микрососудистый этап: анастомозирование торакодорсальных сосудов трансплантата с эпигастральными сосудами соответствующей стороны передней брюшной стенки нитью 7-0 или 8-0 пролен с использованием оптического увеличения до 4-х крат. Операция заканчивалась наложением кожных швов в области венечной борозды полового члена, послойным ушиванием раны донорской зоны, установкой уретрального катетера Фолея и фиксацией полового члена к коже бедра в вытянутом состоянии, для придания покоя и стабильности тканям и области сосудистых анастомозов.

При использовании ротированного фрагмента прямой мышцы живота на питающей ножке из продольного доступа по средней линии передней брюшной стенки, начинающегося на 3-4 см выше пупочного кольца и до лона, рассекали переднюю стенку влагалища прямой мышцы живота. Выделяли латеральный край мышцы, пересекая при этом вступающие в него сосуды и нервы (конечные ветви межреберных сосудисто-нервных пучков). На задней поверхности мышцы легко определялся нижний эпигастральный сосудистый пучок, который на уровне таза отходит латерально к наружным подвздошным сосудам. Это и есть одна из точек ротации лоскута. Затем правую или левую порцию прямой мышцы живота пересекали вблизи зоны ее прикрепления к реберной дуге. ■





# Влияние ингибиторов фосфодиэстеразы 5-го типа на подвижность сперматозоидов человека в эксперименте *in vitro*

**The influence of phosphodiesterase type 5 inhibitors on the human spermatozooids motility in vitro experiment**

*E.A. Efremov, V.V. Evdokimov, R.M. Safarov, L.G. Radnaev, A.O. Kulikov*

Phosphodiesterase type 5 inhibitors (iPDE-5) are the first line medications for erectile dysfunction in men. Given that all of them are highly selective, nevertheless they can have effects on the other isoforms of phosphodiesterase (including type 11), which are located in different tissues. Some experimental works show that influence on PDE-11 could affect spermatogenesis. Nevertheless, there is no common opinion whether if fertility affected or not and how.

In our study we have investigated *in vitro* influence of four available on market in Russia iPDE-5 (sildenafil, tadalafil, vardenafil, udenafil) on the motility of spermatozooids in 182 patients. Every sample of the ejaculate was split into control and experimental samples (control and study sample groups). In the study samples the influence of one of the four medications was investigated. Different concentrations of medications were selected for exposition with samples (sildenafil 25 and 250 ng/ml, tadalafil 100 ng/ml, vardenafil 50 ng/ml, udenafil 50 and 100 ng/ml). The estimation of the motility was made immediately after ejaculation and 1 and 3 hours thereafter. It was shown that sildenafil (25 ng/ml) and udenafil (50 ng/ml) in low concentration had a stimulatory effect on motility, while in high concentrations (250 and 100 ng/ml, correspondingly) they strongly suppress it. For tadalafil and vardenafil in selected concentrations the suppression effect on motility was shown.

*Е.А. Ефремов, В.В. Евдокимов, Р.М. Сафаров, Л.Г. Раднаев, А.О. Куликов*  
ФГБУ «НИИ урологии» Минздрава России, Москва

**В** настоящее время эректильная дисфункция (ЭД) признана широко распространенным состоянием [1-4], а огромное число мужчин относительно бесконтрольно применяют различного рода специализированные препараты. Лекарством первой линии терапии эректильной дисфункции являются ингибиторы фосфодиэстеразы 5-го типа (иФДЭ5). На российском фармацевтическом рынке в настоящее время представлено четыре эректогенных препарата из группы иФДЭ5 (силденафил, тадалафил, варденафил, уденафил). Их появление явилось революцией в лечении ЭД. Это вызывает необходимость внимательного изучения потенциальных нежелательных или побочных эффектов на мужское здоровье, в том числе репродуктивное.

Отмечена высокая клиническая эффективность этих препаратов, которая превышает 70% [5, 6]. Несмотря на высокую избирательность, все иФДЭ5, тем не менее, воздействуют и на другие изоферменты ФДЭ, локализованные в различных тканях организма. В настоящее время известно 11 основных групп (ФДЭ1–11), которые в свою очередь разделяются на 21 подгруппу и 54 варианта. Изоферменты ФДЭ участвуют в осуществлении различных функций организма, а по своему химическому строению зачастую очень схожи [7].

В литературе описаны попытки изучить и структурировать данные о

распределении изоферментов ФДЭ в организме и их возможных функциях [8, 9]. На сегодняшний день ФДЭ11 – это последнее семейство из открытых наукой изоферментов в организме человека. Оно подразделяется на ФДЭ11А1, ФДЭ11А2, ФДЭ11А3 и ФДЭ11А4. Было высказано предположение о том, что именно это семейство может принимать участие в регуляции процессов сперматогенеза, так как различные исследователи находили ФДЭ11 в герминогенном эпителии, семявыносящих канальцах, клетках Лейдига и сперматозоидах [10-12]. Установлен факт, что именно ФДЭ11А3 является наиболее широко представленной изоформой в яичках [13-15].

Научный мир последнее десятилетие постоянно возвращается к вопросу о влиянии широко распространенных препаратов иФДЭ5 на характеристики спермы и сперматогенез. В ряде исследований проведён анализ роли ФДЭ11 в сперматогенезе и рассмотрены возможные механизмы её воздействия. Достаточно большое количество экспериментальных работ по влиянию иФДЭ5 на сперму было проведено в последнее время. После выхода силденафила на фармацевтический рынок многие научные работы были посвящены влиянию препарата на характеристики сперматозоидов *in vitro*. Группа ученых во главе с Burger M. et al. [16] в *ex vivo* исследованиях изучали влияние силденафила на подвижность, жизнеспособность, ■

целостность мембраны и способность к оплодотворению человеческого сперматозоида. Убедительных данных о каком-либо клинически значимом влиянии силденафила на параметры сперматозоидов получено не было.

Mostafa T. et al. [17] продемонстрировали стимулирующий эффект силденафила на подвижность сперматозоидов, зависящий от концентрации препарата. В работе Lefevre L. et al. [18] также исследовалось влияние силденафила на параметры сперматозоида. Авторы показали, что этот препарат стимулирует подвижность сперматозоидов. В другом исследовании, проведенном Cuadra DL. et al. [19], посвященном влиянию силденафила на подвижность сперматозоидов, было установлено воздействие препарата на акросомальную реакцию.

В настоящее время силденафил является одним из самых изученных препаратов, но, тем не менее, как видно из вышеописанных исследований, существуют противоречия между полученными выводами. Несмотря на большое количество исследований на данную тему, у ученых нет единого мнения по данному вопросу. Много, порой диаметрально противоположных точек зрения. Одни авторы говорят об отсутствии какого-либо влияния иФДЭ5 на основные характеристики сперматозоидов [17]. В то же время, другие ученые демонстрируют убедительные данные о том или ином воздействии иФДЭ5 на подвижность, жизнеспособность и целостность мембраны сперматозоидов [18, 19].

Таким образом, можно сделать вывод, что основным препаратом в научных изысканиях служил силденафил. Единичные работы проводились с тадалафилом и варденафилом. Менее всего данных встречается об уденафиле.

Целью настоящего исследования явилось определение влияния всех четырех реализуемых в России иФДЭ5 (силденафила, тадалафила, варденафила, уденафила) на один из основных параметров сперматозоидов - подвижность.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведено рандомизированное исследование, в котором *in vitro* было изучено влияние на подвижность сперматозоидов всех четырех, используемых в

России, иФДЭ5. В данной работе исследовали образцы спермы от 182 клинически фертильных пациентов. Образцы собирали в стерильную посуду после 5-дневного полового воздержания. Затем каждый образец был разделен на 2 части по 0,1 мл с равной концентрацией сперматозоидов (около  $10 \times 10^6$ ).

После рандомизации образцы спермы были выдержаны при комнатной температуре 21-24°C.

Согласно разработанному плану рандомизации образцы основной группы были подвергнуты влиянию растворов того или иного ингибитора в виде химически чистого вещества, остальные образцы использовали в качестве контроля. Анализировались исходные образцы спермы, затем образцы из контрольной и основной групп исследовали через 1 и 3 часа.

Образцы спермы первой группы проходили экспозицию с *силденафилом*. Она была разделена на подгруппу из 30 образцов, подвергнутых воздействию раствора силденафила в концентрации 25 нг/мл, и подгруппу из 32 образцов - с концентрацией силденафила 250 нг/мл. Средний возраст пациентов, от которых были получены образцы спермы, в группе силденафила составил  $29,77 \pm 6,67$  г.

Вторая группа состояла из 30 образцов эякулята, проходивших экспозицию с *тадалафилом* в концентрации 100 нг/мл. Средний возраст пациентов, от которых были получены образцы в группе тадалафила, составил  $32,50 \pm 6,69$  г.

Третья группа образцов проходила экспозицию с *варденафилом* в концентрации 50 нг/мл и состояла из 31 образца спермы. Средний возраст пациентов, от которых были получены образцы в группе варденафила, составил  $31,45 \pm 7,26$  г.

Последняя 4 группа была подвергнута воздействию раствора *уденафила* и состояла из 30 образцов, которые экспонировались при концентрации препарата 50 нг/мл, и 29 образцов спермы - при концентрации 100 нг/мл. Средний возраст пациентов, от которых были получены образцы спермы в группе уденафила, составил  $26,86 \pm 5,01$  г.

В настоящем эксперименте оценивалась подвижность сперматозоидов с быстрым поступательным движением (подвижность А). Скорость движения таких сперматозоидов составляет более чем пять длин головок или половины хвоста за 1 секунду. Также оценивались малоподвижные сперматозоиды с прямолинейным движением (подвиж-

ность В). Скорость движения таких сперматозоидов составляет менее чем пять длин головок или половины хвоста за 1 секунду.

Все образцы спермы подвергались анализу одним и тем же исследователем. Статистическая обработка выполнялась в программе Statistica 6.0. Для описания и сравнения подвижности сперматозоидов, представленной в виде ряда относительных данных, применяли следующие методы. При описательной статистике использовали медиану и интерквартильный размах, минимум, максимум, а также среднее арифметическое с 95% доверительным интервалом или стандартным отклонением.

Для сравнения двух независимых групп использовали критерий Манна-Уитни (Mann-Whitney test); для сравнения двух зависимых групп - критерий Вилкоксона (Wilcoxon test); а для сравнения более двух независимых групп - критерий Краскел-Уоллиса (Kruskal-Wallis ANOVA). Для исследования взаимосвязи признаков между собой определялся коэффициент корреляции Спирмена ( $r$ ). Значение  $r$  интерпретировалось следующим образом: 0,25 и меньше - слабая корреляция; 0,26 - 0,75 - умеренная; более 0,75 - сильная.

## РЕЗУЛЬТАТЫ

*Силденафил*. При изучении данного препарата мы использовали две концентрации: 25 и 250 нг/мл. Выбор именно этих значений обусловлен изученным нами ранее влиянием различных концентраций действующего вещества на подвижность сперматозоидов. В минимальной концентрации (25 нг/мл) препарат оказывает стимулирующее воздействие на подвижность, а с нарастанием концентрации (250 нг/мл) мы наблюдали уже угнетающее воздействие на подвижность сперматозоидов. При статистической обработке был получен график подвижности сперматозоидов в контрольной и основных группах в зависимости от концентрации действующего вещества и времени наблюдения (рис. 1). На приведенном графике по горизонтальной оси расположены значения концентраций действующего вещества, по вертикальной - % подвижных сперматозоидов. Таким образом, данная зависимость наглядно демонстрирует резкое повышение подвижности А на концентрации 25 нг/мл и такое же значительное падение подвижности А на concentra-



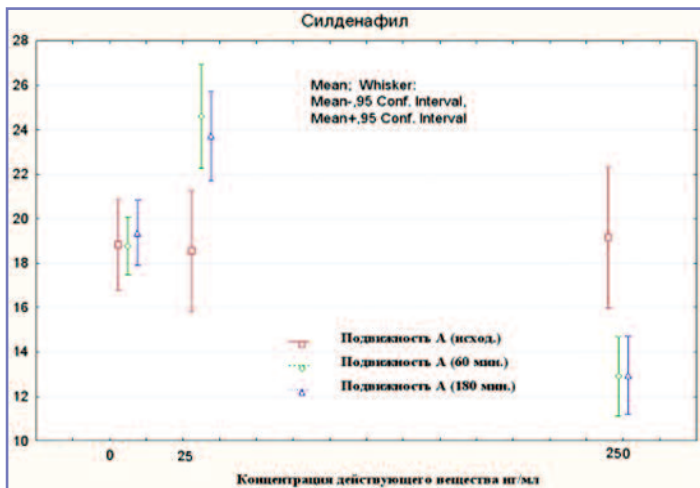


Рис. 1. Изменения подвижности А в контрольной и основных группах

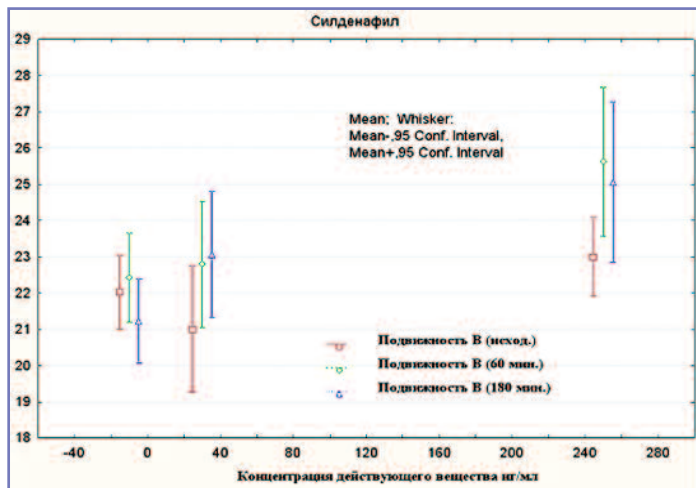


Рис. 2. Изменения подвижности В в контрольной и основных группах

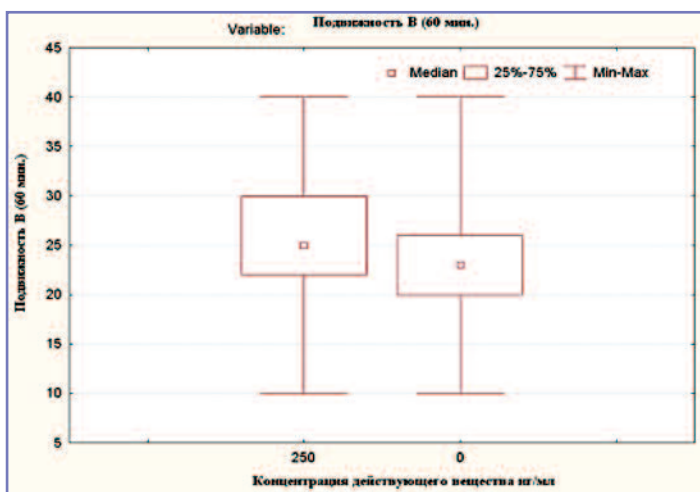


Рис.3. Изменения подвижности В к 60 минуте в основной группе при концентрации sildenafil 250 нг/мл

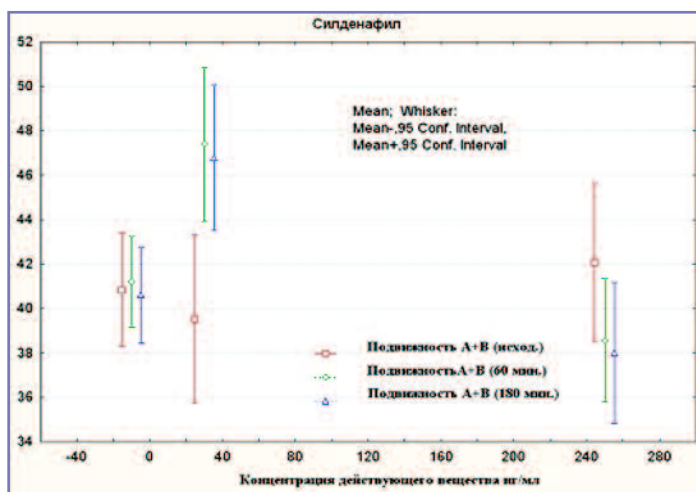


Рис. 4. Изменения подвижности А+В

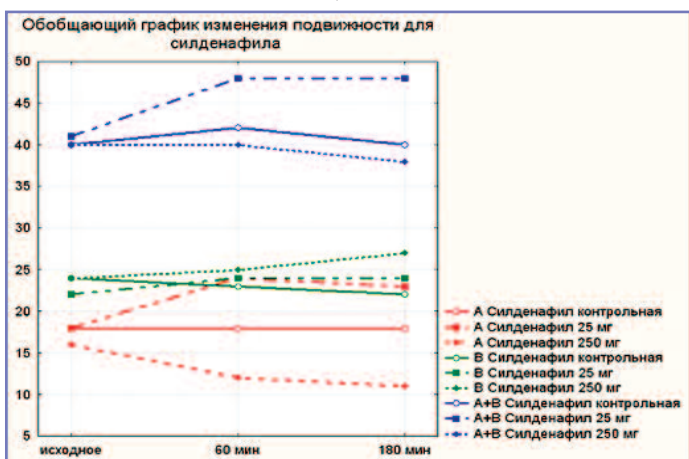


Рис. 5. Влияние sildenafil на подвижность сперматозоидов

250 нг/мл, разница между исходной подвижностью А и подвижностью А на 60 минуте статистически значима ( $p=0.0000$ ).

При обработке данных тестом Манна-Уитни мы оценили разницу между основными (25 и 250 нг/мл) и контрольной группами к 60 минуте. Получив статистически значимую разницу ( $p=0.0000$ ), можно утверждать, что sildenafil стимулирует подвижность А

при концентрации действующего вещества 25 нг/мл и угнетает при концентрации 250 нг/мл. При исследовании подвижности В была замечена другая закономерность: и на концентрации 25 нг/мл и 250 нг/мл происходило увеличение подвижности В к 60 минуте ( $p<0.05$ ), что демонстрирует приведенный график (рис. 2).

Полученные данные мы трактовали следующим образом: увеличение подвижности В на концентрации 25 нг/мл мы объясняли стимулирующим эффектом sildenafil; увеличение подвижности В при концентрации действующего вещества 250 нг/мл мы интерпретировали как переход сперматозоидов из активноподвижных с прогрессивным движением (подвижность

А) в малоподвижные с прогрессивным движением (подвижность В) (рис. 3). Однако при изучении общей подвижности сперматозоидов с прогрессивным движением (А+В) (рис. 4) было отмечено её снижение.

В эксперименте наблюдается резкое увеличение общей подвижности (А+В) при экспозиции с sildenafil в концентрации 25 нг/мл ( $p=0,0000$ ) и выраженная тенденция к угнетению общей подвижности (А+В) при концентрации 250 нг/мл ( $p=0.09$ ). В проведенном исследовании сравнивалась также подвижность (А+В) к 60 минуте в контрольной и основной группах при концентрации 250 нг/мл. Получив статистически значимую разницу между группами ( $p=0,04$ ), можно утверждать, что sildenafil угнетает общую подвижность при концентрации действующего вещества 250 нг/мл. Данные по влиянию sildenafil на подвижность сперматозоидов наглядно представлены в сводном графике (рис. 5). ■

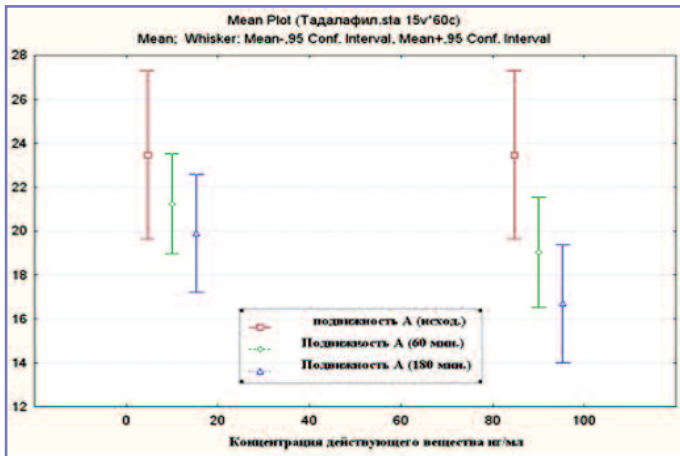


Рис. 6. Изменения подвижности А в контрольной и основной группах

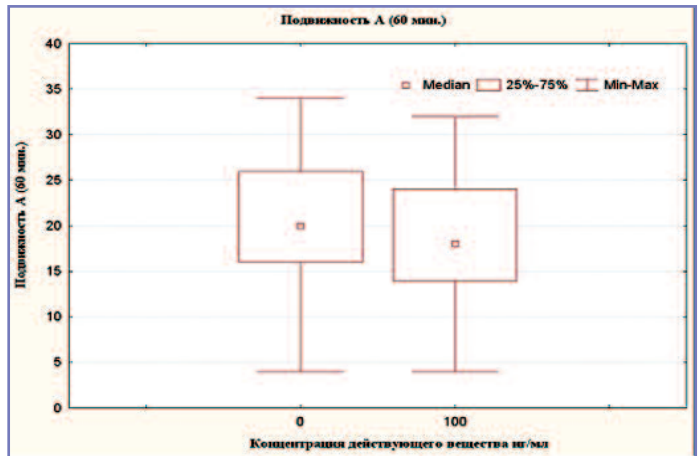


Рис.7. Изменения подвижности А в контрольной и основной группах к 60 мин (тадалафил)

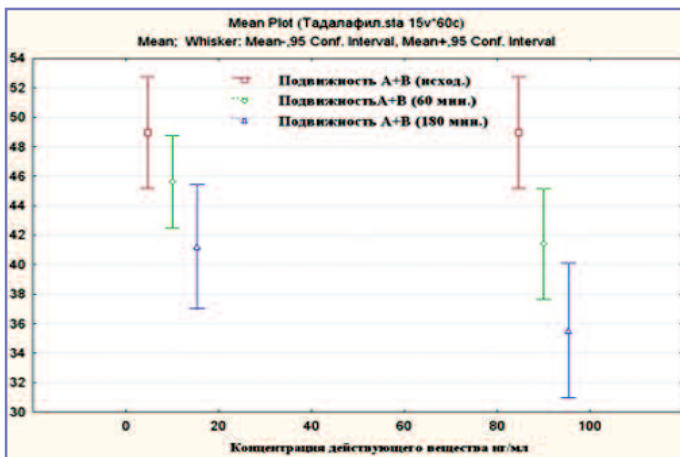


Рис. 8. Изменения подвижности А+В в контрольной и основной группах

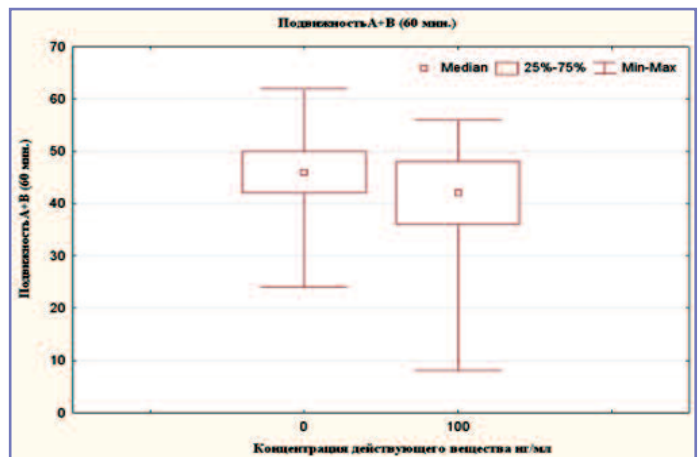


Рис.9. Изменения подвижности А+В в контрольной и основной группах к 60 мин (тадалафил)

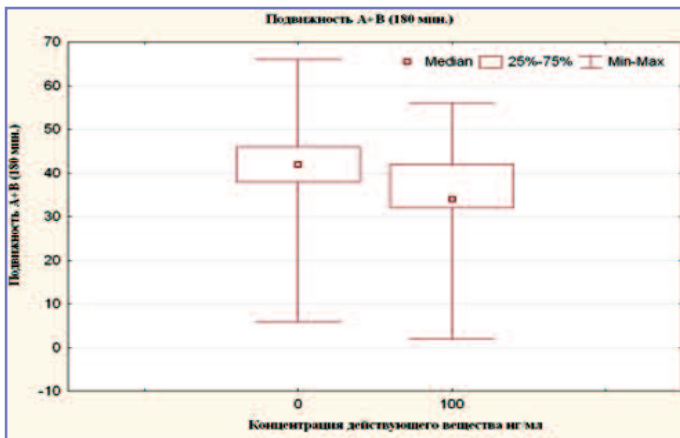


Рис. 10. Подвижность А+В в контрольной и основной группах к 180 мин (тадалафил)

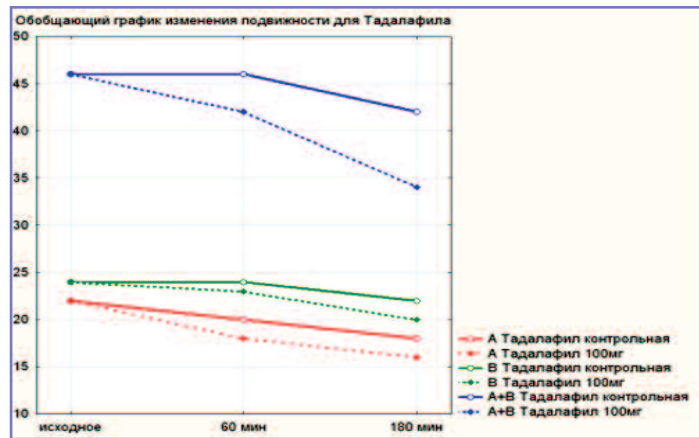


Рис. 11. Влияние тадалафила на подвижность сперматозоидов

**Тадалафил.** Данный препарат нами представлен в одной лишь концентрации 100 нг/мл, так как именно при этой концентрации начинали происходить изменения в подвижности сперматозоидов. Изменения эти имели угнетающий характер. На рис.6 представлен график, из которого видно, что подвижность А к 60 минуте снижается статистически значимо по сравнению с подвижностью А при исходном исследовании ( $p=0.03$ ), но значимой ( $p=0,13$ ) разницы между контрольной и основной группами к 60 минуте не выявлено (рис. 7).

Также нет статистически значимой разницы между контрольной и основной группами и к 180 минуте исследования образцов ( $p=0.07$ ). При анализе подвижности В наблюдалось значимое снижение подвижности сперматозоидов к 60 минуте ( $p=0.006$ ). Однако при сравнении подвижности В к 60 минуте между контрольной и основными группами статистически значимой разницы получено не было ( $p=0.16$ ). Приведенный график (рис. 8) демонстрирует изменение общей подвижности (А+В). В основной группе общая подвижность к 60 минуте значимо

снизилась по отношению к исходной подвижности ( $p=0.000$ ), однако значимой разницы между изменениями подвижности А+В к 60 минуте исследования в контрольной и основной группами найдено не было (рис. 9). Тем не менее, к 180 минуте исследования разница между контрольной и основными группами возрастает ( $p=0.03$ ) (рис. 10). Таким образом, наша экспериментальная работа показывает, что тадалафил угнетает подвижность сперматозоидов в концентрации 100 нг/мл, что наглядно представлено на общем сводном графике (рис. 11).

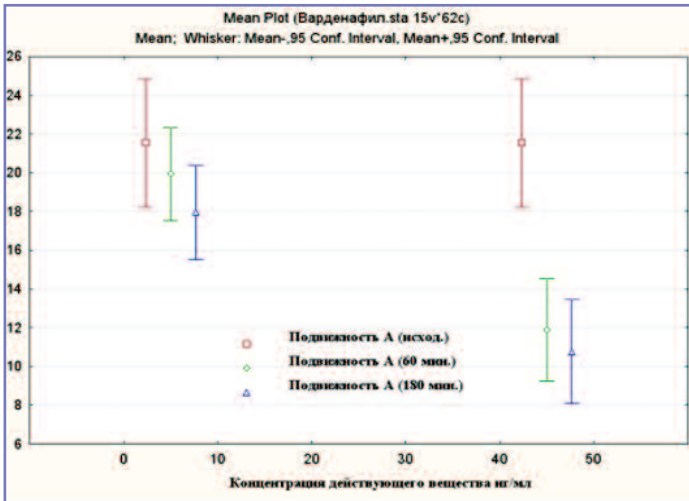


Рис. 12. Изменения подвижности А в контрольной и основной группах

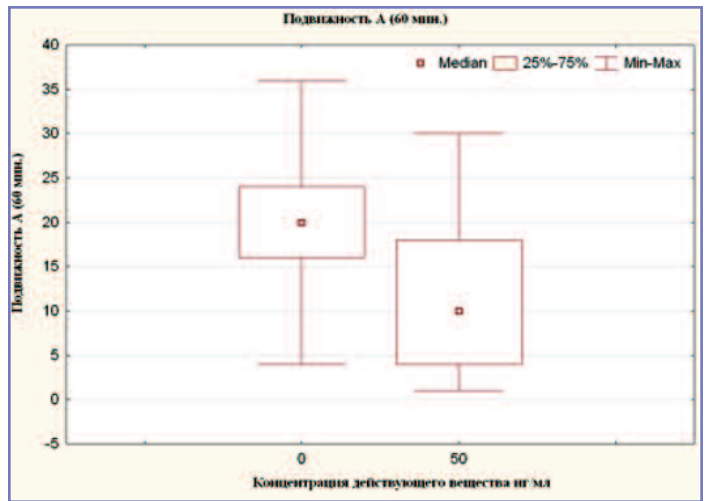


Рис.13. Изменения подвижности А в контрольной и основной группах к 60 мин (варденафил)

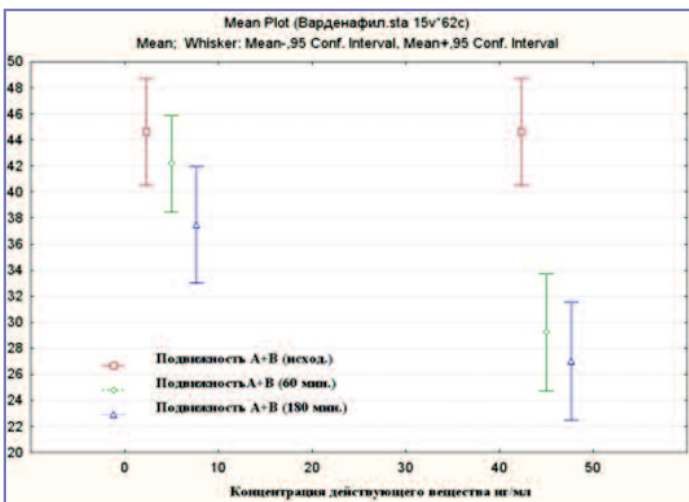


Рис. 14. Изменения подвижности А+В в основной группе

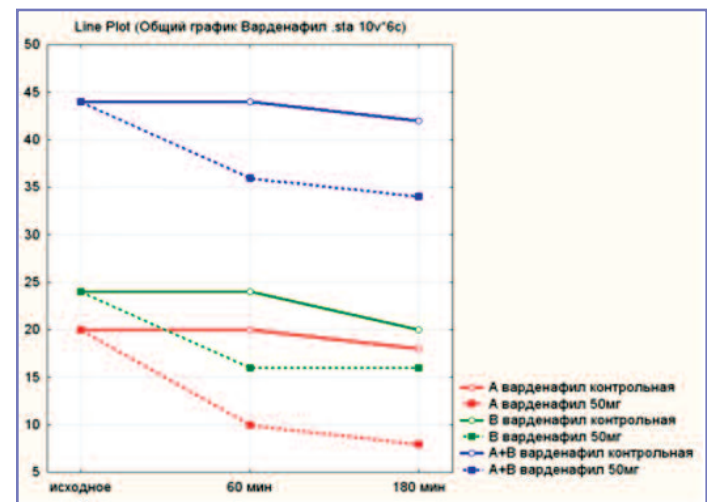


Рис. 15. Влияние варденафила на подвижность сперматозоидов

**Варденафил.** Препарат, так же как и тадалафил, представлен в одной концентрации, но уже 50 нг/мл. При экспозиции образцов спермы с действующим веществом варденафила именно при концентрации 50 нг/мл начинали происходить выраженные изменения подвижности сперматозоидов угнетающего характера. При исследовании подвижности А было определено, насколько выражено (в отличие от тадалафила) происходит ее угнетение на фоне варденафила (рис. 12). Подвижность А к 60 минуте снижается статистически значимо по сравнению с подвижностью А при исходном исследовании образцов спермы в основной группе ( $p=0.000000$ ). Также наблюдались достоверные различия между контрольной и основными группами к 60 минуте ( $p=0.00000$ ) (рис. 13).

Отчетливое снижение подвижности В произошло в основной группе к 60 минуте как по сравнению с исходными показателями ( $p=0.000$ ),

так и по сравнению с показателями подвижности В в контрольной группе к 60 минуте ( $p=0.000$ ). Таким образом, анализируя подвижность А+В, мы видим выраженное угнетение варденафилом общей подвижности сперматозоидов, что отражено на приведенном графике (рис. 14). Снижение общей подвижности в основной группе к 60 минуте происходит как по сравнению с контрольной группой ( $p=0.0000$ ), так и по сравнению с исходными показателями общей подвижности ( $p=0.00000$ ). Угнетение подвижности особенно хорошо демонстрирует общий график, построенный по медианам подвижности (рис. 15).

**Уденафил.** По данному препарату изучалось влияние двух представленных концентраций: 50 и 100 нг/мл. В ходе исследования подвижности сперматозоидов ее изменения начинали происходить при концентрации действующего вещества 50 нг/мл. Препарат оказывал сти-

мулирующее воздействие на подвижность, а с нарастанием концентрации мы начинали наблюдать уже угнетающее воздействие на подвижность сперматозоидов. Начало подавления подвижности происходило уже при концентрации 100нг/мл. При статистической обработке данных было установлено статистически незначимое ( $p=0,67$ ) увеличение подвижности А к 60 минуте исследования при концентрации 50 нг/мл по сравнению с исходными показателями основной группы. Однако при дальнейшем наблюдении к 180 минуте было отмечено увеличение подвижности до значимых пределов ( $p=0,0000$ ) (рис. 16).

При исследовании подвижности А в образцах спермы, экспонированных с уденафилом в концентрации 100 нг/мл, мы наблюдаем статистически значимое ( $p=0,000$ ) снижение подвижности уже к 60 минуте эксперимента. Таким образом, сравнивать подвижность А в контрольной и



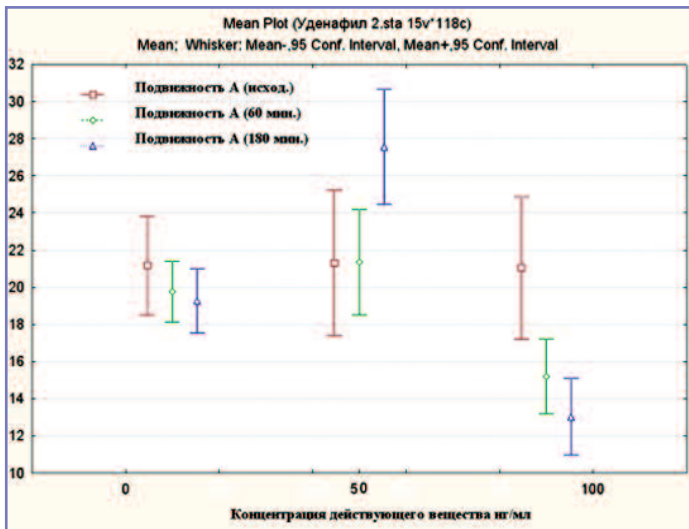


Рис. 16. Изменения подвижности А в контрольной и основных группах

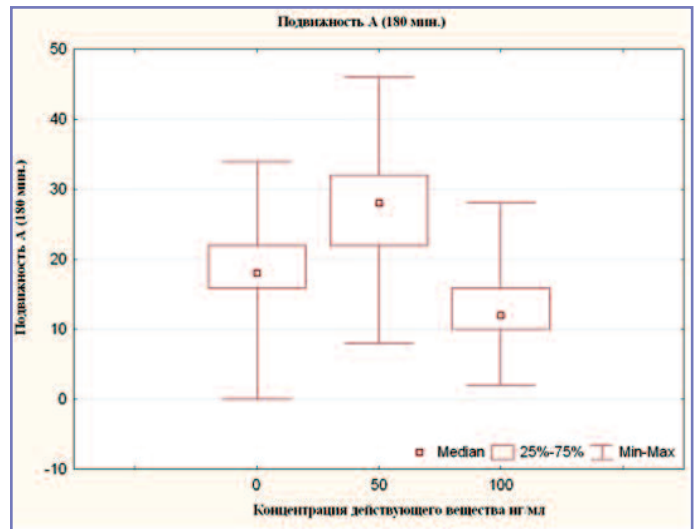


Рис. 17. Изменения подвижности А в контрольной и основных группах к 180 мин (уденафил)

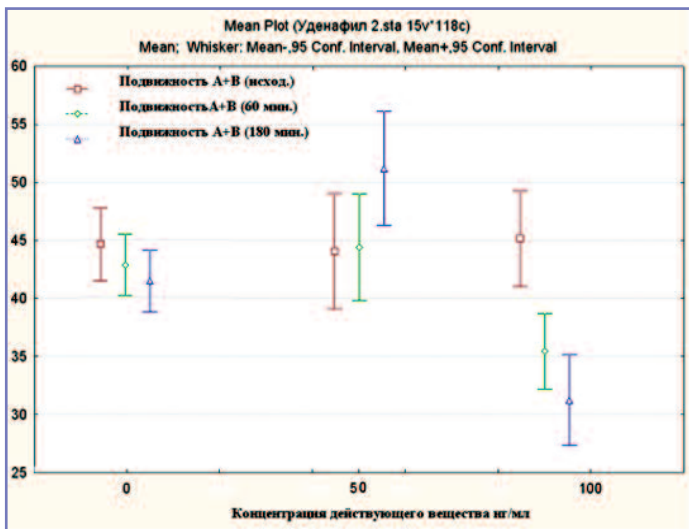


Рис. 18. Изменения общей подвижности А+В в контрольной и основных группах

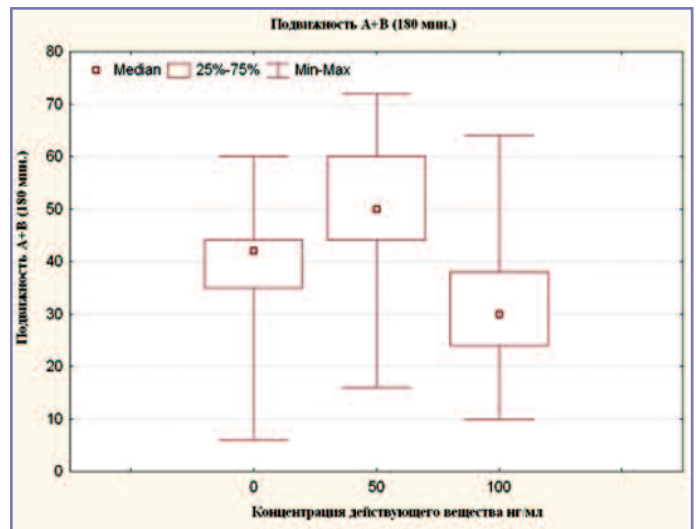


Рис. 19. Изменения общей подвижности А+В в контрольной и основных группах к 180 мин (уденафил)

основных группах (50 нг/мл и 100 нг/мл), вероятно, целесообразней к 180 минуте, так как именно в это время в группе с концентрацией уденафила 50 нг/мл происходят наиболее выраженные изменения (рис. 17).

Анализируя подвижность В, надо отметить, что значимых изменений к 60 минуте в группе концентрации 50 нг/мл не происходит как по сравнению с исходными показателями основной группы ( $p=0,94$ ), так и по сравнению с контрольной группой к 60 минуте наблюдения ( $p=0,67$ ). В группе образцов, экспонированных с уденафилом в концентрации 100 нг/мл, отмечалось значимое снижение подвижности В по сравнению с исходными показателями основной группы ( $p=0,04$ ), однако не наблюдалось значимого снижения подвижности В по сравнению с контрольной группой к 60 минуте наблюдения ( $p=0,06$ ).

Но при дальнейшем сравнении с контрольной группой к 180 минуте отмечается статистически значимое снижение подвижности В ( $p=0,000$ ).

Таким образом, переводя статистически обработанные данные общей подвижности А+В в графическое изображение (рис. 18), мы получаем наглядное представление о влиянии уденафила на общую подвижность сперматозоидов. Из графика следует, что препарат оказывает стимулирующее воздействие в концентрации 50 нг/мл к 180 минуте наблюдения ( $p=0,00000$ ) и оказывает подавляющее влияние уже к 60 минуте наблюдения ( $p=0,0000$ ). Достаточно наглядно это можно продемонстрировать графиком, показывающим общую подвижность сперматозоидов А+В через 3 часа наблюдения на разных концентрациях действующего вещества (рис. 19).

## ОБСУЖДЕНИЕ И ВЫВОДЫ

В настоящей работе исследовалось влияние на подвижность сперматозоидов всех четырех иФДЭ5, присутствующих на фармацевтическом рынке России. Подвижность сперматозоидов является далеко не единственным определяющим фертильностью параметром, но, без сомнения, - это один из ключевых факторов, на который обращают внимание при исследовании образцов спермы. При исследовании представлены различные дозировки действующих веществ: силденафил в концентрации 25 нг/мл и 250 нг/мл; варденафил - 50 нг/мл; тадалафил - 100 нг/мл; уденафил - 50 нг/мл и 100 нг/мл. При экспозиции образцов спермы именно с данными концентрациями препаратов мы наблюдали изменения угнетающего или стимулирующего характера.

# ПРАЗДНИК ЧУВСТВ



**Zydena**<sup>®</sup>  
уденафил

- ✦ Обеспечивает необходимую для эрекции твердость<sup>1</sup>
- ✦ Увеличивает способность сохранять и поддерживать эрекцию<sup>1</sup>
- ✦ Высокая эффективность и степень удовлетворённости пациентов<sup>1</sup>
- ✦ Оптимальная продолжительность действия<sup>2,3,4</sup>
- ✦ Высокий профиль безопасности в классе ингибиторов ФДЭ-5<sup>1,2,3,4</sup>

1. Отчет по клиническому исследованию: «Рандомизированное, плацебо-контролируемое, двойное слепое исследование на параллельных группах с целью оценки безопасности и эффективности уденафила при использовании фиксированных доз у мужчин с эректильной дисфункцией лёгкой и средней степени [Фаза III], 2005.

2. Инструкция по медицинскому применению препарата Зидена®.

3. Исследование «Рандомизированное, двойное слепое плацебо-контролируемое исследование с целью оценки безопасности, переносимости и изучения фармакокинетики / фармакодинамики уденафила при однократном и многократном приеме с повышением дозы на последовательных группах у здоровых мужчин корейской национальности [Фаза I].

4. Paik JS, Kim SW, Yang DY et al., The efficacy and safety of udenafil, a new selective phosphodiesterase type 5 inhibitors, in patients with erectile dysfunction. J Sex Med. 2008 Apr; 5(4): 946-53.



Известны исследования, проводимые с использованием силденафила [20], где оценивалась взаимосвязь дозы препарата при употреблении per os и последующей его концентрации в плазме крови. Так, для силденафила выявлена следующая корреляция: для дозы препарата 50 мг характерна его концентрация в плазме крови 250 нг/мл, после приема 100 мг препарата его концентрация в плазме крови составляет уже 750 нг/мл. Вопрос прохождения действующего вещества сквозь гемато-тестикулярный барьер остаётся открытым. Таким образом, сложно оценить взаимосвязь дозы каждого иФДЭ5, концентрации в плазме крови, секрете простаты и паренхиме яичек, то есть органах, участвующих в формировании подвижности сперматозоидов. Сказать, насколько высокие концентрации действующего вещества были взяты в эксперименте, относительно возможной концентрации этих иФДЭ5 в яич-

ках и предстательной железе, сложно. Это вопрос для дальнейшего изучения.

Но на сегодняшний день с уверенностью можно утверждать, что все иФДЭ5 в той или иной степени оказывают влияние на подвижность сперматозоидов in vitro. В нашей работе мы обнаружили стимулирующее влияние силденафила при малых концентрациях и возникновение угнетения подвижности сперматозоидов с нарастанием концентрации препарата. Варденафил и тадалафил оказывали подавление подвижности сперматозоидов при концентрации 50 нг/мл и 100 нг/мл соответственно. Надо отметить, что подавление подвижности сперматозоидов, экспонированных с варденафилом в концентрации 50 нг/мл, происходило значительно более выражено, чем в образцах спермы, экспонированных с тадалафилом в концентрации 100 нг/мл. Анализ подвижности

сперматозоидов в образцах спермы, выдержанных с уденафилом, показал схожую закономерность с силденафилом. В малой концентрации (50 нг/мл) уденафил оказывает стимулирующее воздействие на подвижность, а с нарастанием концентрации до 100 нг/мл начинает оказывать снижающее подвижность сперматозоидов воздействие.

Таким образом, в настоящее время невозможно сказать абсолютно однозначно, насколько полученные нами данные клинически значимо повлияют на фертильность спермы in vivo. Несомненно, научную ценность будет представлять в дальнейшем выявленная корреляция наших данных с результатами спермограмм пациентов, получавших иФДЭ5. Подобное исследование поможет определить, какой именно иФДЭ5 будет оптимальным для больных с ЭД, планирующих зачатие ребенка. ■

**Ключевые слова:** ингибиторы фосфодиэстеразы 5 типа, силденафил, тадалафил, варденафил и уденафил, подвижность сперматозоидов, исследование in vitro.

**Key words:** phosphodiesterase type 5 inhibitors, sildenafil, tadalafil, vardenafil, udenafil, spermatozooids motility, in vitro study.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Гамидов С.И., Дмитриев Д.Г., Овчинников Р.И. Эректильная дисфункция у мужчин. // Consilium medicum. 2003. Т.5, №12. С. 15-19.
2. Feldman HA, Goldstein I, Hatzichristou D G, Krone RJ, McKinlay J B. Impotence and its medical and psychological correlates: results of the massachusetts male aging study // J. Urol. 1994. Vol. 151. P. 54-61.
3. Мазо Е.Б., Гамидов С.И., Иремашвили В.В. Эректильная дисфункция. М.: Медицинское информационное агентство, 2008. 240 с.
4. Камалов А.А., Дорофеев С.Д., Ефремов Е.А. Современная медикаментозная терапия эректильной дисфункции. // Consilium medicum. 2006. Т.8, №4. С. 57-61.
5. Montorsi F, Salonia A, Deho F, Cestari A, Guazzoni G, Rigatti P, Stief C. Pharmacological management of erectile dysfunction // BJU Int. 2003. Vol. 91, №5. P. 446-454.
6. Ковалев В.А. Диагностика и лечение эректильной дисфункции: Автореф. дис. ... д-ра мед.наук. М., 2001. 37 с.
7. Francis SH, Turko IV, Corbin JD. Cyclic nucleotide phosphodiesterases: relating structure and function // Prog Nucleic Acid Res Mol Biol. 2001. Vol. 65. P. 1-52.
8. Meuleman E, Cuzin B, Opsomer RJ, Hartmann U, Bailey MJ, Maytom MC, Smith MD, Osterloh IH. A dose-escalation study to assess the efficacy and safety of sildenafil citrate in men with erectile dysfunction. // BJU Int. 2001. Vol.87, №1. P. 75-81.
9. D'Andrea MR, Qiu Y, Haynes-Johnson D, Bhattacharjee S, Kraft P, Lundeen SJ. Expression of PDE11A in normal and malignant human tissues // Histochem Cytochem. 2005. Vol.53, №7. P. 895-903.
10. Fraser LR, Adeoya-Osiguwa S, Baxendale RW, Mededovic S, Osiguwa OO. First messenger regulation of mammalian sperm function via adenylyl cyclase/cAMP // J Reprod Dev. 2005. Vol.51, №1, P. 37-46.
11. Wayman C, Philips S, Lunny C, Webb T, Fawcett L, Baxendale RW, Burgess G. Phosphodiesterase 11 (PDE11) regulation of spermatozoa physiology. // Int J Impot Res. 2005. Vol.17, №3, P. 216-223.
12. 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.
13. Sinclair ML, Wang XY, Mattia M, Conti M, Buck J, Wolgemuth DJ, Levin LR. Specific expression of soluble adenylyl cyclase in male germ cells. // Mol Reprod Dev. 2000. Vol.56, №1. P. 6-11.
14. Nantel F, Monaco L, Foulkes NS, Masquillier D, LeMeur M, Henriksen K, Dierich A, Parvinen M, Sassone-Corsi P. Spermiogenesis deficiency and germ-cell apoptosis in CREM-mutant mice. // Nature. 1996. Vol. 380, №6 570. P. 159-162.
15. Baxendale RW, Fraser LR. Mammalian sperm phosphodiesterases and their involvement in receptor-mediated cell signaling important for capacitation. // Mol Reprod Dev. 2005. Vol.71, №4. P. 495-508.
16. Burger M, Sikka SC, Bivalacqua TJ, Lamb DJ, Hellstrom WJ. The effect of sildenafil on human sperm motion and function from normal and infertile men. // Int J Impot Res. 2000. Vol.12, №4. P. 229-234.
17. Mostafa T. In vitro sildenafil citrate use as a sperm motility stimulant // Fertil Steril. 2007. Vol.88, №4, P. 994-996.
18. Lefèvre 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, №6. P. 929-937.
19. Cuadra DL, Chan PJ, Patton WC, Stewart SC, King A. Type 5 phosphodiesterase regulation of human sperm motility. // Am J Obstet Gynecol. 2000. Vol.182, №5. P. 1013-1015.
20. Boolell M, Allen MJ, Ballard S. Sildenafil: an orally active type 5 cyclic GMP specific phosphodiesterase inhibitor for treatment of penile erectile dysfunction. // Int J Impot Res. 1996. Vol.8. P.46-52.



# Постимплантационная дозиметрия и зависимость доза-реакция при брахитерапии рака предстательной железы: все давно известно?

**Brachytherapy for prostate cancer. Postimplant dosimetry and dose-response relationship: all have been known?**

*A. V. Sivkov, V.N. Oshchepkov, D.A. Roschin, A. V. Koryakin*

Increasing the dose proved to be effective (fewer biochemical recurrence) in external beam radiotherapy for prostate cancer. Underway attempts to extrapolate this relationship to permanent (low-dose) brachytherapy, although the validity of this extrapolation is still in question. In contrast to external beam radiotherapy, brachytherapy requires the implementation of quality control manipulations based on visualization of actual (rather than planned) source distribution within the prostate and calculation of the actual radiation dose. The main tool for this task is the postimplant dosimetric analysis (PDA), and its most important indicator determining the local focal dose in the target organ - D90. However, satisfactory PDA is not always associated with high rates of disease-free survival, and vice versa, a good disease-free survival sometimes occurs in the "failure" irradiation. In this review the authors present results of clinical studies, including multicenter, describing the situation from different perspectives: one confirm this postulate, others deny that the D90 is one of the most important predictors of disease-free survival with permanent prostate brachytherapy. The analysis of the reasons that explain why some of the recent studies could not find a dose-response relationship for permanent brachytherapy. Despite some limitations, D90 is one of the main parameters for assessing the quality of implantation, it was especially important in the early days of the technique, but still remains very useful for at least a rough comparison of results from different centers.

*А.В. Сивков, В.Н. Ощепков, Д.А. Рошин, А.В. Корякин  
ФГБУ «НИИ урологии» Минздрава России*

**Р**ак предстательной железы (РПЖ) – пожалуй, самое обсуждаемое урологическое заболевание, что связано как с его широкой распространенностью, так и устойчивой тенденцией к увеличению заболеваемости из года в год. Так, например, каждый год в США диагностируют до 180 000 новых случаев заболевания, а во всем мире это количество приближается к 400 000. Ситуация в Российской Федерации не представляет исключения из общемирового тренда - в 2010 г. в РФ зарегистрирован 24801 больной с впервые установленным диагнозом злокачественного новообразования предстательной железы. На конец 2010 г. в онкологических учреждениях России находились под наблюдением 107942 больных со злокачественными новообразованиями предстательной железы, что составляет 76,1 на 100 000 населения. Изучение смертности от РПЖ за первые 10 лет нашего века показало, что она выросла на 40,7% [1].

С другой стороны, увеличивается и число доступных методов лечения локализованных форм этого заболевания, одним из которых стала интерстициальная лучевая терапия, часто называемая также «брахитерапией». Этот метод полноправно пополнил арсенал лучевых терапевтов и онкоурологов во всем мире.

## **ЗАВИСИМОСТЬ ДОЗА-РЕАКЦИЯ В ЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИИ**

Когда речь заходит о РПЖ, авторы последних исследований настаивают, что в случае дистанционной лучевой терапии (ДЛТ) существует совершенно определенная зависимость «доза-реакция». Группа Zelefsky из Memorial Sloan Kettering Cancer Center (MSKCC) сообщает об улучшении пятилетней безрецидивной выживаемости (БРВ) при более высокой дозе облучения: 71%, 66%, 61% и 40% для доз 86,4 Гр, 81 Гр, 75,6 Гр и <70,2 Гр, соответственно [2].

Viani GA. и соавт. опубликовали мета-анализ семи рандомизированных исследований, включающих 2 812 пациентов. Объединенные результаты этих исследований показали значительное снижение частоты развития биохимического рецидива у пациентов страдающих РПЖ, получавших более высокие, чем стандартные, дозы наружного облучения ( $p < 0,0001$ ). Анализ подгрупп пациентов, классифицированных по принципу низкого, промежуточного и высокого риска развития рецидива заболевания, продемонстрировал хороший результат высокодозной лучевой терапии во всех группах:  $p = 0,007$ ;  $p < 0,0001$ ;  $p < 0,0001$ , соответственно. На основании проведенного мета-анализа авторы пришли к выводу, что высокодозная лучевая терапия превосходит

результативность традиционной лучевой терапии в предотвращении биохимического рецидива у пациентов с РПЖ, независимо от степени риска развития рецидива [3].

Учитывая приведенные данные по дозозависимому эффекту дистанционной лучевой терапии, было бы логично ожидать, что для перманентной брахитерапии существует такая же прямая зависимость доза-реакция. Эти же соображения явились основой для общемировой тенденции постоянной эскалации доз брахитерапии. В то же время, такой подход несет в себе риск нанесения ущерба качеству жизни пациента и повышения риска лучевых осложнений. Адекватное планирование лучевой терапии позволяет избежать порочной практики, когда при «недоборе» дозы пациентам зачастую выполняется повторная имплантация или дистанционное облучение, что ведет к превышению доз и увеличивает количество осложнений, и, в значительной степени, повышает стоимость лечения.

Принимая данные соображения, все же необходимо отметить, что простая экстраполяция данных ДЛТ для брахитерапии не корректна. В первую очередь это связано с различным радиобиологическим механизмом лучевого воздействия. При ДЛТ чаще всего дозы определяются по изолинии, которая с запасом охватывает предстательную железу. Это существенно отличается от того, как доза рассчитывается при брахитерапии, где наиболее адекватным параметром описывающим дозу, полученную при облучении предстательной железы, является D90. Данный параметр описывают как дозу, доставленную к 90% объема предстательной железы в греях (Гр) или процентах от предписанной дозы.

## ПОСТИМПЛАНТАЦИОННАЯ ДОЗИМЕТРИЯ

Расположение микроисточников в предстательной железе и окружающих тканях после имплантации далеко не всегда в точности повторяет предоперационный план, а значит, могут измениться и дозиметрические показатели. Оценку качества имплантации проводят при постимплантационном дозиметрическом анализе (ПДА), который чаще всего выпол-

няют под контролем компьютерной томографии (КТ) [4]. Данные КТ загружаются в компьютерную планирующую систему для перерасчета доз в зависимости от фактического расположения источников в теле пациента. Именно на основании ПДА можно оценить действительные, а не расчетные дозиметрические показатели, используемые для прогнозирования результатов лечения. При выполнении ПДА помимо КТ можно также использовать трансректальное ультразвуковое (ТРУЗИ), магнитно-резонансную томографию (МРТ), а также комбинацию КТ и МРТ.

При проведении ПДА, помимо D90, наиболее часто используют параметры V80, V90, V100, V150 и V200, описывающие процент объема предстательной железы, получающий 80%, 90%, 100%, 150%, или 200% от предписанной дозы соответственно. По той же методике можно определить и дозу, получаемую уретрой, прямой кишкой, мочевым пузырем, семенными пузырьками и другими органами. В соответствии с рекомендациями Американского Брахитерапевтического Общества ПДА должен выполняться всем пациентам, перенесшим низкодозную брахитерапию [5].

В постимплантационной дозиметрии, несмотря на кажущуюся простоту, остается еще очень много вопросов: в какие сроки и каким методом проводить ПДА, насколько с помощью полученных данных можно прогнозировать возникновение рецидива РПЖ?

Результаты ПДА даже у одного и того же пациента могут сильно различаться в зависимости от сроков и методов получения изображений. Во-первых, существенную роль играет отек предстательной железы, вызванный сначала операционной травмой, а затем развитием лучевых реакций. Вторым фактором, определяющим точность измерений, является прецизионность методов получения изображений.

Ohashi T. и соавт. провели исследование на достаточно большой когорте пациентов (n=412), где интраоперационные дозиметрические параметры сравнивались с данными ПДА - КТ на 1-е и 30-е сутки. При анализе данных, средняя интраоперационная D90 составила 118,8% от предписанной дозы: 106,4% на 1е сутки (p<0.01) и 119,2% на 30-е сутки

(p=0.25). Послеоперационный отек предстательной железы большего всего влиял на показатель D90 на 1-е сутки, в то время как на 30-е сутки важным фактором оказалась проводимая некоторым больным неoadьювантная гормональная терапия. Для этих пациентов средний D90 на 30-е сутки составил 177,9%, в то время как в группе, не получавшей гормональное лечение, средний D90 был равен лишь 124,6% [6]. Исследователи сделали вывод о небольшом различии в показателях D90 во время интраоперационной и послеоперационной дозиметрии.

Stone NN. и соавт. провели анализ 77 пациентов со стадией T1-T3, которым имплантировали источники <sup>125</sup>I и <sup>103</sup>Pd. При этом, ряд пациентов, которым была выполнена имплантация палладиевых источников, получили часть дозы за счет ДЛТ. Планирование проводили по интраоперационной методике с помощью ТРУЗИ, а на 30е сутки - выполняли ПДА. Средний предоперационный объем предстательной железы составил 39.8 см<sup>3</sup>, интраоперационный (после установки периферических игл) - 41.5 см<sup>3</sup> (p<0.001), а при КТ-контроле на 30-е сутки - 43.6 см<sup>3</sup> (p<0.001). При сравнении данных интра- и послеоперационной дозиметрии, разница по показателю D90 (для предстательной железы) составила 3.4% (95% доверительный интервал 2.5-6.6%; p=0.034). Больше всего отличался показатель D30 (уретра) - он составил 18% (95% доверительный интервал, 13-24%; p<0.001). [7] Приведенные данные указывают, что интраоперационная дозиметрия позволяет сделать достаточно точные выводы о величине дозы, и при необходимости, скорректировать ее.

Haworth A. и соавт. также провели небольшое сравнительное исследование (n=9) эффективности различных способов ПДА:

- расчет на основании данных КТ, выполненной в сроки 41-65 дней после имплантации;

- расчет объема железы и выявление локализации микроисточников с помощью (ТРУЗИ) в раннем и отсроченном послеоперационном периоде.

Послеоперационный объем предстательной железы, измеренный методом ТРУЗИ, колебался в пределах 15%

по сравнению с предоперационным у 8 из 9 исследуемых. Послеоперационный объем, измеренный с помощью КТ, колебался в пределах 15% по сравнению с предоперационным (измеренным ТРУЗИ) только у 3 из 9 пациентов. Дозиметрические значения зависели от применявшегося метода, отклонения составили: 5-25% для V90, 5-30% для V100, 42-134% для V150, и 9-60% для D90. При этом не было выявлено четкой закономерности в изменении постимплантационных дозиметрических параметров по сравнению с предимплантационными в зависимости от изменения объема железы [8].

Таким образом, данные ПДА позволяют адекватно оценить качество выполненной имплантации и,

были приняты два последовательных подъема уровня простатического специфического антигена (ПСА) или уровень послеоперационного ПСА выше 1,0 нг/мл [9]. Рассчитанные уровни D90 находились в широком диапазоне (26,8-256,3Гр), со средним значением 140,8 Гр. Исследователи отметили увеличение времени до биохимического рецидива при увеличении D90. Когда пациенты были сгруппированы по предимплантационному уровню ПСА, то достоверное удлинение ББРВ при использовании более высоких доз радиоактивности отмечалось только у лиц с ПСА выше 10нг/мл. У пациентов с изначальным уровнем ПСА 10нг/мл и ниже не выявлено такой дозовой зависимости (табл. 1).

**Таблица 1. Зависимость 4-летней ББРВ от D90 и предимплантационного уровня ПСА (Stock и соавт., 1998).**

| Доза       | Все пациенты | ПСА>10 нг/мл | ПСА<10 нг/мл |
|------------|--------------|--------------|--------------|
| D90<140Гр  | 68%          | 65%          | 82%          |
| D90 ≥140Гр | 92%          | 100%         | 88%          |
|            | .....        | P=0.009      | P=0.29       |

при необходимости, оперативно произвести коррекцию. В то же время, остается нерешенным вопрос: сколь существенно результативность брахитерапии зависит от D90? Данные разных авторов в этом вопросе расходятся.

#### **ТОЧКА ЗРЕНИЯ: «ЗАВИСИМОСТЬ ДОЗА-РЕАКЦИЯ СУЩЕСТВУЕТ»**

Stock RG. и его коллеги из Mount Sinai Hospital в Нью Йорке были первыми, кто сообщил о взаимосвязи между дозой облучения и контролем опухолевого процесса при брахитерапии из промежуточного доступа. В исследовании участвовало 134 пациента, которым имплантировались источники <sup>125</sup>I, без дополнительной ДЛТ или гормональной терапии. Среднее время послеоперационного наблюдения составило 32 (12 - 74) месяца. Авторы изучали зависимость времени до биохимического рецидива (биохимическая безрецидивная выживаемость - ББРВ) от D90, рассчитанного по ПДА, проведенного через месяц после процедуры. За биохимический рецидив

Позже исследователи из клиники Mount Sinai представили обновленные данные. Ими проанализированы 243 пациента, перенесших брахитерапию в качестве монотерапии РПЖ в период между 1990 и 1996 гг. со средним сроком послеоперационного наблюдения - 75 месяцев. В качестве источников использовали <sup>125</sup>I и <sup>103</sup>Pd. Большинство опухолей (78%) соответствовали сумме баллов по Глисона 6 или менее. У большинства (90%) пациентов исходный уровень ПСА был менее 20 нг/мл. Помимо брахитерапии 60% из них получали гормональную терапию в течение 6 месяцев, но никто не был подвергнут ДЛТ. Для оценки биохимического рецидива использовались рекомендации Американского общества терапевтической радиологии и онкологии (ASTRO). Восьмилетняя ББРВ была достигнута у 82% пациентов при D90 ≥140 Гр, в то время как тот же безрецидивный период при D90<140 Гр был достигнут лишь у 68% пациентов (табл. 2). При благоприятном прогнозе (стадия <T2b, ПСА<10, Глисон <7) 8-летняя ББРВ наблюдалась в 94% случаев при D90≥140 Гр, тогда как при D90 <140 Гр тот же срок ББРВ был зарегистрирован лишь у 75% пациентов [10].

Potters L. и соавт. провели анализ отдаленных результатов лечения 719 пациентов, перенесших брахитерапию в качестве монотерапии или в комбинации с ДЛТ в период между 1995 и 1999 гг. До операции у 60% из них опухоль не пальпировалась, а более 90% - имели сумму Глисона менее 8. Средний уровень ПСА был 8 нг/мл. Неoadьювантную гормональную терапию получали 250 человек (34,8%). Критерии биохимического рецидива определяли в соответствии с рекомендациями ASTRO. Проанализирована зависимость ББРВ от дозиметрических результатов (D90, V100), полученных при ПДА в сроки от 2 до 3 недель после имплантации. Средняя продолжительность послеоперационного наблюдения составила 30 (7-71) месяцев. Дозозависимый эффект авторы наблюдали только в случае, если D90 составляла не менее 90% от предписанной дозы. У пациентов с меньшим соотношением, 4-летняя ББРВ зарегистрирована в 80,4% случаев, в то время как при соблюдении условия D90 ≥ 90% от предписанной дозы этот показатель достигал 92,4%. Для V100 подобных статистически достоверных данных получено не было. Величина дозы не зависела от изотопа или применения гормональной терапии. Тем не менее, у пациентов, получавших в качестве дополнения ДЛТ, не было отмечено явного дозозависимого эффекта [11].

**Таблица 2. Зависимость 8-летней ББРВ от D90 у всех пациентов, а также пациентов из группы благоприятного прогноза (Kollmeier и соавт., 2003).**

| Доза       | Все группы | Группа благоприятного прогноза |
|------------|------------|--------------------------------|
| D90<140Гр  | 68%        | 75%                            |
| D90 ≥140Гр | 82%        | 94%                            |



Potters L. и соавт. проанализировали вышеописанный дозозависимый эффект у 883 пациентов, перенесших брахитерапию в 1992-1998 гг. ПДА был проведен в срок от 2 до 6 недель после имплантации. Средний срок послеоперационного наблюдения составил 55 месяцев (3-125). При использовании критериев биохимического рецидива ASTRO, 10-летняя ББРВ составила 79,1%. После проведения всестороннего анализа, D90 была определена как основной фактор, влияющий на ББРВ. Остается сожалеть, что авторы не предоставили величины доз, тем самым усложняя интерпретацию зависимости ББРВ от дозы облучения [12]. В целом, это исследование подтверждает прямую зависимость ББРВ от D90, хотя и не обозначает четких значений доз, на которые можно ориентироваться.

Итак, рядом исследований продемонстрирована, казалось бы, однозначная зависимость доза-реакция при перманентной брахитерапии предстательной железы. Вместе с тем, совсем недавно были опубликованы исследования, которые показали совсем иные результаты.

#### **ТОЧКА ЗРЕНИЯ: «ЗАВИСИМОСТЬ ДОЗА-РЕАКЦИЯ ОТСУТСТВУЕТ»**

Одно из первых сообщений, в котором высказывалось частичное несогласие с вышеописанными постулатами, поступило от Ash D. и соавт. В публикации 2006 г. приведены данные 667 пациентов, перенесших брахитерапию в госпитале Leeds в период между 1995 и 2001 гг. Авторы сообщают об отсутствии значимой корреляции между D90 и частотой ББРВ для всех пациентов, которые получили дозу облучения больше или меньше 140 Гр ( $P = 0.43$ ). Также не было выявлено различий при сравнении групп, получивших дозу больше или меньше 130 Гр ( $p = 0.14$ ). В то же время, анализ подгрупп по степени риска показал, что для пациентов низкого риска существует достоверная корреляция между D90 и послеоперационным уровнем ПСА ( $P < 0,01$ ). Таким образом, в этом исследовании D90 оказался надежным прогностическим фактором для группы с низким рис-

ком рецидивирования. Никакой существенной зависимости динамики ПСА от D90 в группах среднего и высокого риска зарегистрировано не было [13]. Тремя годами позже Morris WJ. и соавт. сообщили об опыте наблюдения 1006 пациентов, перенесших <sup>125</sup>I брахитерапию [14]. В этом исследовании, при среднем сроке наблюдения 54 месяца, 5-летняя безрецидивная выживаемость составила  $95,6 \pm 1,6\%$ . При однофакторном и многофакторном анализе дозиметрические показатели не позволяли дать прогноз развитию биохимического рецидива. Анализ дозиметрических показателей от первой и до последней имплантации показал статистически значимое увеличение значений D90, V100, V150, V200 со временем ( $P < 0,001$ ), но это не привело к улучшению безрецидивной выживаемости. Авторы пришли к выводу: «В отличие от некоторых предыдущих исследований, результаты дозиметрических показателей не коррелировали с частотой развития биохимического рецидива у 1006 пациентов, перенесших <sup>125</sup>I брахитерапию РПЖ».

В одном из последних исследований Bittner N. и соавт. использовали оригинальный подход: данные 19 пациентов с биохимическим рецидивом были сопоставлены с 74 дозиметрически и клинически эквивалентными пациентами без рецидива. Безрецидивной выживаемость считали при уровне ПСА  $\leq 0,4$  нг/мл. Группы контроля и рецидива сравнивались по показателям D90 и V100. Никаких статистически значимых различий в уровне ПСА, градации Глисона, доли положительных биоптатов или показателях дозиметрии между основной и контрольной группами не наблюдали. Интересно, что D90 и V100 в этих группах также статистически не различались. Авторы сделали вывод, что в этом исследовании не было установлено никакой зависимости между показателями дозиметрии и биохимическим контролем РПЖ, при соблюдении общепринятых правил определения доз лучевой нагрузки на орган-мишень [15].

В подтверждение предыдущей публикации Wakil G. и соавт. в 2010 г. доложили результаты работы Парижской группы: 1044 пациента со

средним сроком наблюдения 6,7 лет и показателем D90 более или менее 180 Гр не продемонстрировали достоверной разницы ( $P=0,47$ ) в частоте возникновения биохимического рецидива [16].

Gastaldi E. и соавт. в 2009 г. проанализировали результаты лечения 150 больных РПЖ T1-T2, с уровнем ПСА равным или менее 10 нг/мл, показателем Глисона  $\leq 6$  (3+3), Qmax  $>14$  мл/сек. и объемом предстательной железы  $<50$  см<sup>3</sup> с минимальным послеоперационным сроком наблюдения - 60 месяцев. На 30-е сутки после имплантации выполняли КТ-ПДА. В качестве «минимальной нормы» для D90 было принято значение 144Гр. Критерий ASTRO использовался для определения биохимического рецидива, который был диагностирован у 9 пациентов (6%). При этом, у 5 из них рецидив был подтвержден биопсией, а у 4 - продолженный рост не выявили. Детальный анализ показал, что уровень D90  $>144$  Гр не был достигнут у 18 пациентов, но только у 2 (11,1%) из них был выявлен биохимический рецидив, лишь в одном случае подтвержденный биопсией. С другой стороны, только у 2 из 9 пациентов с биохимическим рецидивом D90 оказалась  $< 144$  Гр, тогда как у 6 - D90 превышал 150 Гр. Пять случаев локального рецидива подтверждены гистологически [17].

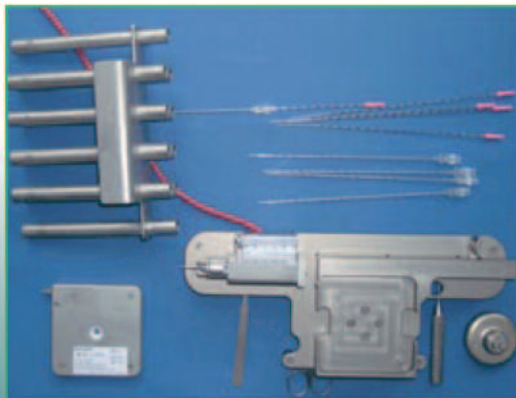
#### **ОБСУЖДЕНИЕ**

При обсуждении результатов ПДА, необходимо остановиться на сроках его выполнения. Ряд исследователей сообщали о ПДА в день или на следующий день после имплантации, в то время как другие - в срок от 14 до 30 суток после брахитерапии. Сторонники раннего ПДА утверждают, что пациентам неудобно возвращаться для КТ через 30 дней, особенно если они живут далеко. К тому же, выявленные при раннем контроле погрешности, такие как недооблучение, могут быть оперативно исправлены реимплантацией или ДЛТ. С другой стороны, ПДА, выполненный в более поздние сроки точнее отражает истинную картину, так как к этому времени разрешается воспалительный отек предстательной железы. ■

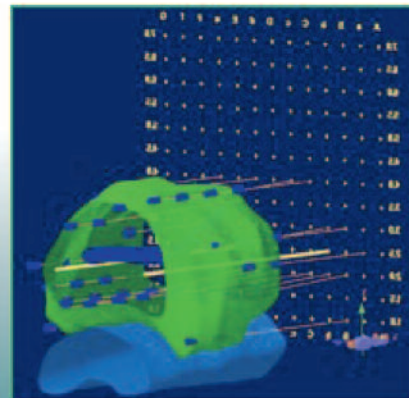
## Внедрение и продвижение метода брахитерапии для лечения рака предстательной железы в России и странах СНГ



Стандартный комплект механического оборудования для брахитерапии



Станция по зарядке микросточников в имплантационные иглы



Изображение предстательной железы с введенными микросточниками



Микросточники с радиоактивным йод-125 (изотоп йода)

**В России уже 19 медицинских учреждений выполняют брахитерапию рака предстательной железы**



Вид будущего завода в г. Дубне

ООО «БЕБИГ»  
123458, г. Москва,  
ул. Твардовского, д. 8, стр. 1  
Тел./факс: + 7 (495) 780-9268  
E-mail: [info@bebig.ru](mailto:info@bebig.ru)  
Сайт: [www.bebig.ru](http://www.bebig.ru)



Основываясь на существующем опыте с использованием компьютерного моделирования были определены оптимальные сроки ПДА: 14 дней после имплантации  $^{103}\text{Pd}$  и 30 дней - после  $^{125}\text{I}$ .

При анализе исходов лечения очень важно отмечать, когда был произведен ПДА, в связи с тем, что его результаты значительно различаются в зависимости от сроков. В частности, проведенный в первый же день после брахитерапии ПДА покажет покрытие предстательной железы радиацией примерно на 10% ниже, чем если бы он был проведен на 30-е сутки [18, 19].

В целом, имеющиеся данные свидетельствуют о том, что ожидаемая зависимость доза-реакция при перманентной брахитерапии РПЖ порой неочевидна. Это является следствием влияния ряда факторов:

- вариабельность в обозначении контуров предстательной железы

разными радиологами;

- разные сроки проведения КТ-ПДА;
- возможность локализации «холодной зоны» в области, где маловероятно наличие опухоли (как это часто бывает в передне-верхних областях и/или в средней доле), когда «низкий» D90 не будет приводить к снижению безрецидивной выживаемости;
- клиническая неоднозначность термина «биохимический рецидив», который может соответствовать, как местному рецидиву / продолженному росту РПЖ, так и отдаленным метастазам;
- применение гормональной терапии;
- особенности техники брахитерапии: имплантация источников исключительно внутри предстательной железы в большинстве случаев приводит к более высоким показателям D90, чем при экстрапростатической установке источников;
- недостаточное число стандартизированных наблюдений;

- узость диапазона значений D90 в большинстве современных исследований.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

ПДА, основанный на данных КТ - стандартный метод оценки качества имплантации и необходимый инструмент определения прогноза результатов лечения. Принципиальным моментом является выполнение ПДА опытным специалистом в регламентированные сроки. Показатель D90 сохраняет важную роль, хотя бы для грубого сравнения результатов брахитерапии РПЖ, выполненной в разных центрах. Мы рекомендуем определять D90 при каждой операции, но его значение не следует переоценивать - всегда надо помнить о том, что существует ряд других факторов, влияющих на результат лечения. ■

**Ключевые слова:** брахитерапия, рак предстательной железы, постимплантационный дозиметрический анализ, зависимость доза-реакция.

**Key words:** brachytherapy, prostate cancer, postimplant dosimetry, dose-response relationship.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Аполихин О.И., Сивков А.В., Солнцева Т.В., Комарова В.А., Анализ урологической заболеваемости в Российской Федерации в 2005-2010 годах // Экспериментальная и клиническая урология. 2012. № 2., С. 4-12.
2. Zelefsky MJ, Yamada Y, Fuks Z, Zhang Z, Hunt M, Cahlon O, Park J, Shippy A. // Long-term results of conformal radiotherapy for prostate cancer: impact of dose escalation on biochemical tumor control and distant metastases-free survival outcomes. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2008; Vol. 71, №4, p. 1028-33
3. Viani GA, Stefano EJ, Afonso SL. // Higher-than-conventional radiation doses in localized prostate cancer treatment: a meta-analysis of randomized, controlled trials. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2009; Vol. 74, №5, p. 1405-18.
4. Stock RG. // Counterpoint: there is a dose-response relationship in the low-dose rate brachytherapy management of prostate cancer. Brachytherapy. 2010; Vol. 9, №4, p. 293-6
5. Nag S, Beyer D, Friedland J, Grimm P, Nath R.// American Brachytherapy Society (ABS) recommendations for transperineal permanent brachytherapy of prostate cancer. Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys., Vol. 44, №. 4, pp. 789 -799, 1999
6. Ohashi T, Yorozu A, Toya K, Saito S, Momma T, Nagata H, Kosugi M, Shigematsu N, Kubo A. // Comparison of intraoperative ultrasound with postimplant computed tomography - dosimetric values at Day 1 and Day 30 after prostate brachytherapy. Brachytherapy. 2007; Vol. 6, №4, p. 246-53.
7. Stone NN, Hong S, Lo YC, Howard V, Stock RG. // Comparison of intraoperative dosimetric implant representation with postimplant dosimetry in patients receiving prostate brachytherapy. Brachytherapy. 2003. Vol. 2, №1, p. 17-25.
8. Haworth A, Ebert M, St Clair S, Carey BM, Flynn A, Bottomley DM, Duchesne GM, Joseph D, Ash D. // Impact of selection of post-implant technique on dosimetry parameters for permanent prostate implants. Brachytherapy. 2005. Vol 4, №(2), p. 146-53.
9. Stock RG, Stone NN, Tabert A, et al. // A doseresponse study for I-125 prostate implants. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 1998; Vol. 41, p. 101-108.
10. 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.
11. Potters L, Cao Y, Calugaru E, et al. // A comprehensive review of CT-based dosimetry parameters and biochemical control in patients treated with permanent prostate brachytherapy. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2001; Vol. 50, p. 605-614.
12. Potters L, Huang D, Calugaru E, et al. // Importance of implant dosimetry for patients undergoing prostate brachytherapy. Urology. 2003; Vol. 62, p.1073-1077.
13. Ash D, Al-Qaisieh B, Bottomley D, Carey B, Joseph J. // The correlation between D90 and outcome for I-125 seed implant monotherapy for localised prostate cancer. Radiother Oncol. 2006; Vol. 79, №2, p.185-9.
14. Morris WJ, Keyes M, Palma D, McKenzie M, Spadinger I, Agranovich A, Pickles T, Liu M, Kwan W, Wu J, Lapointe V, Berthelet E, Pai H, Harrison R, Kwa W, Bucci J, Racz V, Woods R. // Evaluation of dosimetric parameters and disease response after 125 iodine transperineal brachytherapy for low - and intermediate-risk prostate cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2009; Vol. 73, №5, p. 1432-8.
15. Bittner N, Merrick GS, Butler WM, Allen ZA, White B, Adamovich A, Wallner KE. // The correlation between annular treatment margins and biochemical failure in prostate brachytherapy patients with optimized intraprostatic dosimetry. Brachytherapy. 2011; Vol. 10, №5, p. 409-15.
16. Wakil G, Gobaux V, Hajage D, Flam T, Thiounn N, Pontvert D, Pierrat N, Chauveinc L, Cosset JM // 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/Cochin hospital/Necker hospital group. Abstract, American Brachytherapy Society (ABS) San Diego, 2010
17. Gastaldi E, Chiono L, Gallo F, Schenone M, Ninotta G, Chiarlone R, Ghiso G, Giberti C. // 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. 215-7.
18. Prestidge BR, Bice WS, Kiefer EJ, Prete JJ. // Timing of computed tomography-based postimplant assessment following permanent transperineal prostate brachytherapy. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 1998; Vol. 40, p. 1111-1115.
19. Yue N, Dicker AP, Nath R, Waterman FM. // The impact of edema on planning  $^{125}\text{I}$  and  $^{103}\text{Pd}$  prostate implants. Med Phys. 1999; Vol. 26, p.763-767.



# Метод биологической обратной связи при стрессовом недержании мочи и дисфункциональном мочеиспускании у женщин

## Biofeedback in treatment of stress urinary incontinence and dysfunctional voiding in women

V.V. Romikh, L.Y. Borisenko, A.S. Arkhireev

Approximately 24% of women younger than 60 years and more than 50% of women older than 60 years have problems related to voiding.

Frequency of voiding dysfunction in women older than 25 years old is at the level of 30%. In women older than 50 years the incidence could rise more than 2.5 times and reach 70%. More often women have stress urinary incontinence (SUI) of different severity and dysfunctional voiding (DV), which appears to be the most prominent cause of infravesical obstruction (IVO) in female patients. The treatment of choice in patients with severe SUI is operation. Less severe situations could be treated conservatively. The experience of Russia showed that the efficacy of biofeedback therapy alone (without pelvic electrostimulation) was 53%, for combination therapy the efficacy was 82%.

DV is less studied condition and today there is lack of standardized treatment algorithms for this disease, especially in a view of different definitions, diagnostic algorithms and treatment modalities between the clinics.

The efficacy of biofeedback treatment with electrostimulation for patients with IVO of mild and intermediate grade was as high as 97.5%.

Drawing the conclusion, biofeedback therapy is an effective, safe and perspective method of treatment in patients with different voiding dysfunctions and could be recommended as a first-line modality.

В.В. Ромих, Л.Ю. Борисенко, А.С. Архиреев  
ФГБУ «НИИ Урологии» Минздрава России

**В**ысокая распространенность нарушений мочеиспускания у женщин как молодого, так и пожилого возраста обуславливает значение и актуальность вопросов лечения данного заболевания. По данным литературы приблизительно 24% женщин до 60 лет и более 50% женщин старше 60 лет испытывают проблемы, связанные с нарушением акта мочеиспускания [1]. Чаще всего имеет место стрессовое недержание мочи различной степени тяжести и дисфункциональное мочеиспускание (ДМ), которое является самым распространенным видом функциональной инфравезикальной обструкции (ИВО) [2].

По данным различных авторов распространенность симптомов нарушений мочеиспускания среди женщин США достигает 37%, в Европе – 26%, Великобритании – 29%, странах восточного региона (Сингапур, Пакистан, Тунис) – 20% [1].

В России распространенность нарушений мочеиспускания у женщин старше 25 лет составляет примерно 30%. Что касается женщин старше 50 лет, то распространенность клинических симптомов возрастает в 2,5 раза и достигает 70%. Самым распространенным видом недержания мочи, по-прежнему, остается стрессовая форма, а обращаемость данной категории пациентов за медицинской помощью сравнительно невысока [3, 4].

Такие различия в распространенности нарушений мочеиспуска-

ния требуют дальнейшего изучения, так как могут быть объяснены не только региональными социальными условиями, но и особенностями терминологии и диагностических критериев.

В мире разработаны и активно применяются алгоритмы диагностики и лечения различных видов недержания мочи (НМ) [3, 4, 5]. Менее известным состоянием является дисфункциональное мочеиспускание, общих алгоритмов лечения которого пока не разработано. В клиниках применяются различные терминологические определения, диагностические подходы и методы лечения [2, 6, 7].

Еще 10 лет назад отмечалась низкая обращаемость пациенток с расстройствами мочеиспускания – только 2% получали квалифицированную медицинскую помощь [8]. В России проблема обращаемости особенно актуальна для пациенток, имеющих симптомы недержания мочи. До последнего времени эта проблема относилась к числу тех, которые было не принято обсуждать. Обращаться к врачу со столь интимной проблемой было «стыдно», среди женщин сохранялось заблуждение, что заболевание неизлечимо.

Наличие недержания мочи крайне отрицательно влияет на качество жизни женщины: приводит к депрессиям, нарушениям сна, ограничению физической и социальной активности, часто отражается на семейных взаимоотношениях, рабочей ситуации и социальном положении ■

женщины в обществе. Тяжелые формы недержания мочи превращают женщин в социальных изгоев. Еще в 1928г. известный доктор Howard Kelly, первый профессор гинекологической клиники медицинской школы, Johns Hopkins отмечал, что «недержание мочи делает пациентку противной для себя, для семьи, изгоняет ее из общества». Как указывалось ранее, далеко не все женщины, страдающие недержанием мочи, обращаются за медицинской помощью и даже не предполагают, что это заболевание можно не только контролировать, но и лечить. С другой стороны, эффективность лечения во многом зависит от своевременности обращения - чем раньше начата терапия, тем лучших результатов можно добиться.

В последнее время отмечается значительная положительная динамика со стороны частоты обращаемости женщин с недержанием мочи за квалифицированной медицинской помощью [5].

Вопросы эпидемиологии и клинического значения дисфункционального мочеиспускания изучены недостаточно. В повседневной клинической практике диагноз дисфункциональное мочеиспускание ставится редко. Считается, что у женщин признаки обструкции в соответствующих возрастных группах наблюдаются реже, чем у мужчин, и, в основном, связаны с анатомическими особенностями или травмой. Распространенность дисфункционального мочеиспускания варьирует в широких пределах от 2,7% до 29%. Столь значительная разница показателей во многом связана с отсутствием общепринятого диагностического алгоритма при выявлении ИВО у женщин. В зависимости от выбранного уродинамического критерия частота обнаружения ИВО у пациенток с симптомами нижних мочевых путей колеблется от 2 до 8%. По данным Groutz A. с соавт., число таких женщин составляет 6,5% среди имеющих какие-либо нарушения мочеиспускания [9].

ИВО может наблюдаться у женщин разного возраста. Так, средний возраст пациенток, наблюдавшихся Nitti V.W. с соавт., составил 57,5 лет, а по данным Groutz A. с соавт. - 63,9 ± 17,5 лет. По мнению большинства ис-

следователей частота обнаружения ИВО, в том числе функционального характера, в целом зависит от возраста [7, 9].

Как уже отмечалось, в большинстве случаев у женщин встречается ИВО механического характера, обусловленная такими клиническими состояниями, как цистоцеле, дивертикул уретры, пролапс органов малого таза, предшествующими операциями в этой области, в том числе по поводу недержания мочи. В последнее время все больше внимания уделяется ИВО, причина которой не столь очевидна и носит функциональный характер. В этом случае часто говорят об «идиопатической» ИВО. При видеоуродинамическом обследовании 76 женщин (по данным Nitti V.W. с соавт.) выявили наличие механической обструкции у 44 (57,9%), функциональной - у 32 (42,1%) больных. Таким образом, примерно у 30-40% пациенток при детальном обследовании регистрируется обструкция функционального генеза [7, 9].

По данным исследований, проведенных в ФГБУ «НИИ урологии», среди пациенток, направленных на лечение с диагнозом «гипотония мочевого пузыря», при более детальном обследовании (помимо стандартного уродинамического исследования пациенткам проводился амбулаторный УД мониторинг) у 45% выявлена ИВО функционального характера [10].

В исследованиях Raz S. и Smith D.V. описано несколько клинических случаев «спастического синдрома наружного сфинктера уретры» у женщин относительно молодого возраста (25-37 лет), проявляющегося высоким давлением в зоне наружного сфинктера уретры [11, 12]. В норме продолжительное сокращение детрузора синхронизировано с релаксацией наружного сфинктера. «Неполноценная» работа периуретральных мышц во время мочеиспускания может явиться причиной функциональной обструкции. В свое время это состояние получило название «ненейрогенного нейрогенного мочевого пузыря» или синдрома Hinman. Groutz A. и Blaivas J.G. считают, что более правильными терминами в этой ситуации, будут «псевдодиссенергия» или «дисфунк-

циональное мочеиспускание» [2, 9].

Клинические симптомы, соответствующие этому состоянию, проявляются вялым, продолжительным, затрудненным или прерывистым мочеиспусканием, поллакиурией, чувством неполного опорожнения мочевого пузыря.

В отличие от недержания мочи в специальной литературе встречаются лишь отдельные сообщения, посвященные попыткам стандартизации жалоб женщин с ИВО. Краеугольным камнем диагностики остается описание и осознание патофизиологии нарушения мочеиспускания у конкретной пациентки. В реальной практике, мы, как правило, сталкиваемся с целым комплексом функциональных и анатомических повреждений, когда на основании только осмотра и первичного обследования нельзя дать однозначный ответ на вопрос о генезе и причинно-следственной связи этих нарушений.

Отдельного внимания заслуживает российский и мировой опыт лечения расстройств мочеиспускания у женщин. В настоящее время существует множество способов лечения стрессовой формы недержания мочи - поведенческая терапия, тренировка мышц тазового дна с помощью специальных устройств - влагалитических конусов, портативных индивидуальных приборов (Femiscan, Myself), медикаментозная терапия, хирургическая коррекция. Для оперативного лечения недержания мочи у женщин предложено более 200 методов и способов, многие из которых рассчитаны на сужение просвета уретры, либо на транспозицию дна мочевого пузыря или на создание обструкции в области его шейки и укрепление тазового дна.

По данным проведенного мета-анализа (88 рандомизированных исследований, отражающих результаты лечения 9721 женщин со стрессовой формой недержания мочи), в котором проводилось сравнение различных методов лечения: биологическая обратная связь, электростимуляция мышц тазового дна, использование вагинальных конусов, тренировка мочевого пузыря, медикаментозная терапия (антидепрессанты), показано, что наиболее эффективным методом (при проведении длительного курса) является

тренировка мышц тазового дна, основанная на биологической обратной связи [13].

Проведен анализа 14 рандомизированных исследований, в которых участвовало 836 пациенток: 435 женщин, которым проводилось лечение с помощью метода биологической обратной связи (БОС) и 401 женщина, вошедшая в контрольную группу. Всех пациенток, которым проводился метод БОС, обучали расслаблять мышцы тазового дна во время мочеиспускания. Сеанс БОС строился по принципу чередования периодов работы и отдыха, что позволяло избежать переутомления и утраты интереса к занятию.

Эффективность лечения оценивалась по снижению количества эпизодов недержания мочи, по количеству используемых прокладок, а также по шкале качества жизни

(QoL). Было выявлено, что пациентки, получавшие лечение, отметили значительное улучшение по сравнению с пациентками из группы контроля [14].

Опыт ФГБУ «НИИ Урологии» показал, что эффективность метода биологической обратной связи в режиме монотерапии (без электростимуляции мышц тазового дна) составляет 53%, а в сочетании с электростимуляцией мышц тазового дна достигает 82%. Метод является малоинвазивным, безопасным и экономически не затратным, поэтому может быть рекомендован в качестве терапии первой линии в лечении стрессового недержания мочи у женщин (I и II степень) [15].

С целью оптимизации лечения необходимы дальнейшие исследования для определения показаний к выбору метода при различных видах

стрессового недержания мочи у женщин, а также для получения дополнительных данных о безопасности методов и продолжительности эффекта.

Таким образом, функциональная обструкция у женщин является не столь редкой клинической ситуацией, как это представлялось ранее. Этиология состояния нуждается в дальнейшем изучении, а его лечение требует разработки и стандартизации с учетом вида выявленного уродинамического расстройства для правильного выбора метода терапии.

Особенно актуальным является развитие минимально - инвазивных методов лечения. Появляющиеся новые технологии заслуживают детального изучения и сопоставления с «золотым стандартом» для определения их роли в арсенале средств лечения этой категории больных. ■

**Ключевые слова:** нарушения мочеиспускания, стрессовое недержание мочи, метод биологической обратной связи, дисфункциональное мочеиспускание, электростимуляция тазового дна.

**Key words:** voiding dysfunction, stress urinary incontinence, biofeedback, dysfunctional voiding, electrostimulation pelvic floor muscles.

## ЛИТЕРАТУРА

- Schroder, P.Abrams, K-E Andersson, C.R. Chapple. Guidelines European Urology Assosiation, 2009. P. 1133.
- Blaivas JG, Chaikin DC. Bladder outlet obstruction in women: definition and characteristics. // Neurourol Urodyn. 2000, Vol. 19. №3. P. 213-220.
- Аполихина И.А., Кулаков В.И. Недержание мочи у женщин: клиника, диагностика, лечение. // Поликлиническая гинекология (клинические лекции) под ред. проф. В.Н. Прилепской. М.: Мед пресс-информ. 2004г. С. 479-487.
- Кузьмин И. В., Аль - Шукри С. Х. Метод биологической обратной связи в лечении больных с недержанием мочи. // Урология. 1999. №5. С. 44-47.
- Сивков А.В., Ромих В.В. Современные аспекты применения уродинамических исследований в урогинекологии. // Consilium Medicum. 2004, Том 6. № 7.
- Аполихин О.И., Сивков А.В., Ромих В.В., Кукушкина Л.Ю. Применение метода биологической обратной связи при дисфункциональном мочеиспускании у женщин. // Врач. 2010. №10. С. 54-56.
- Carlson KV, Rome S, Nitti VW. Dysfunctional voiding in women. // J Urology. 2001, Vol. 165. P. 143-147.
- Лопаткин Н.А., Толстова С.С. Императивное недержание мочи. // Материалы пленума Российского общества урологов, Ярославль. М, 2001. С. 5-18.
- Groutz A, Blaivas JG, Pies C, Sassone AM. Learned voiding dysfunction (non-neurogenic, neurogenic bladder) among adults. // Neurourol Urodyn. 2001, Vol. 20. №3. P. 259-268.
- Аполихин О.И., Ромих В.В., Борисенко Л.Ю. Информативность стандартного уродинамического исследования и амбулаторного уродинамического мониторинга при обследовании женщин с нарушением опорожнения и подозрением на гипотонию мочевого пузыря. // Сборник тезисов: I съезд урологов Таджикистана. 2011. С. 180.
- Smith DB. A self-directed home biofeedback system for women with symptoms of stress, urge, and mixet incontinence. // Jornal of Wound, Ostomy and Continence Nursing., 2000. № 27. P. 240-246.
- Raz S, Sussman EM, Nitti VW. The Raz bladder neck suspension: Results in 206 patients. // J Urol., 1992. №148. P. 845-850.
- Imamura M, Abrams P, Bain C. Systematic review and economic modelling of the effectiveness and cost-effectiveness of non-surgical treatments for women with stress urinary incontinence. // Health Technol Assess. 2010, Vol. 14(40). P. 1-188.
- Ferreira M, Santos P. Pelvic floor muscle training programmes: a systematic review. //Acta Med Port. 2011, Vol. 24. №2. P. 309-18.
- Сивков А.В., Ромих В.В., Кукушкина Л.Ю. Применение метода биологической обратной связи при стрессовом недержании мочи у женщин. // Экспериментальная и клиническая урология. № 4. 2010. С. 50-53.



# Влияние тигециклина на цитокинопродукцию клеток периферической крови пациентов с ХПН на фоне хронического пиелонефрита

**Effect of tigecycline on the production of the cytokines in peripheral blood cells in patients CRF and chronic pyelonephritis**

*E.N. Kareva, S.K. Jarovoiy, N.G. Moskaleva, N.S. Aleksandrov, D.A. Tihonov*

In this article we present the results of the study, aimed to estimate the influence of the glycylicycline antibiotic tigecycline on the production of cytokines by mononuclear cells of the peripheral blood in 43 patients: 21 patients with chronic obstructive pyelonephritis and chronic kidney disease, both as a consequence of urolithiasis (main group), and 22 healthy men with normal kidney function without any other diseases (control group).

As the criteria of the cytokine production tumor necrosis factor alpha (TNF-alpha) and Interleukin-8 (IL-8) were chosen, being correspondingly the cytokines of pro- and counter-inflammatory action.

The stimulatory influence of tigecycline was shown for TNF-alpha in patients with chronic kidney disease due to urolithiasis, while this effect was not present in patients with normal kidney function. The influence of tigecycline on IL-8 was not shown for both groups.

During the analysis of the obtained data the suggestion was made, that stimulatory effects of tigecycline on TNF-alpha production by mononuclear cells of the peripheral blood could have positive clinical effects in patients with chronic kidney disease and chronic pyelonephritis due to urolithiasis, given that the pro-inflammatory cytokines are initially lack in these patients.

*Е.Н. Карева<sup>1</sup>, С.К. Яровой<sup>2</sup>, Н.Г. Москалева<sup>2</sup>, Н.С. Александров<sup>2</sup>, Д.А. Тихонов<sup>1</sup>*

<sup>1</sup> ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России – кафедра молекулярной фармакологии и радиобиологии им. академика РАМН П.В.Сергеева

<sup>2</sup> ФГБУ «НИИ урологии» Минздрава России

**В** настоящее время наблюдается значительный рост числа возбудителей, обладающих устойчивостью к противомикробным средствам. Выпускаемые на рынок новые лекарственные средства в большинстве случаев относятся к уже известным фармакологическим группам, то есть представляют собой более или менее усовершенствованные аналоги существующих антибактериальных препаратов [1, 2]. Госпитальная флора в ряде случаев оказывается способной сравнительно быстро сформировать системы защиты в отношении этих антибиотиков [3]. Поэтому особый интерес представляют антибактериальные препараты новых фармакологических групп.

В 2010 году в России появился новый антибактериальный препарат Тигециклин (одобренный U.S. Food and Drug Administration (FDA) в июне 2005) [4], относящийся к новому классу антибиотиков – глицилциклинов. Глицилциклины – полусинтетические антимикробные препараты, имеющие структурное сходство с антибиотиками тетрацик-

линового ряда. Они обладают широким спектром антимикробной активности в отношении ряда грамположительных и грамотрицательных возбудителей [5, 6]. Глицилциклины способны подавлять отдельные штаммы тетрациклин-резистентных бактерий посредством ингибирования синтеза белков Tet (M) и Tet (O) [7, 8]. При этом процесс ингибирования синтеза белков бактериальной клетки происходит в 20 раз эффективнее по сравнению с тетрациклином [9].

Тигециклин (ТГ), являющийся единственным зарегистрированным в России представителем глицилциклинов, активен в отношении грамположительных аэробных кокков – *Staphylococcus* spp., *Streptococcus* spp., *Enterococcus* spp., в том числе и в отношении штаммов этих возбудителей, демонстрирующих множественную лекарственную устойчивость – MRSA, MRSE, VISA, VRE и т.д. Кроме того, многие грамотрицательные возбудители также демонстрируют чувствительность к тигециклину – *H. influenzae*, *Acinetobacter* spp. [10-13].

Проведенные на базе НИИ урологии исследования чувствительности основных возбудителей неспецифических инфекционно-воспалительных заболеваний органов мочеполовой системы к тигециклину продемонстрировали очень высокую чувствительность к этому препарату грамположительных кокков (приближающуюся к 100%) и вполне приемлемую для эмпирического применения чувствительность грамотрицательных возбудителей – *E. coli* и *Klebsiella spp.* (85-90%). Все это позволило включить изучаемый препарат в формулярный перечень и начать его применение в клинической практике [14].

Известно, что свойства антибактериальных средств многогранны и не ограничиваются лишь воздействием на возбудителя, а также влияют на различные органы и системы макроорганизма. В настоящее время имеется большое количество публикаций, посвященных влиянию противомикробных средств на иммунную систему человека. Некоторые из иммунологических эффектов антибактериальных препаратов достаточно ярки и хорошо изучены, как, например, иммуномодулирующие свойства макролидов и нитроимидазолов, другие все еще являются предметом изучения и научной дискуссии [15].

Знание иммунологических эффектов может помочь в выборе оптимального препарата для конкретной клинической ситуации. Учет иммунологических эффектов дополняет существующие критерии выбора антибиотиков, в ряде случаев имея выраженное клиническое значение.

Целью данной работы стал анализ влияния антибактериального препарата тигециклина на фитогеммаглютининстимулированную цитокинопродукцию мононуклеарной фракцией клеток периферической крови пациентов с нормальной функцией почек и хронической почечной недостаточностью, развившейся на фоне мочекаменной болезни.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование было включено 43 пациента. Из них основную груп-

пу составил 21 больной, страдающий хроническим обструктивным пиелонефритом, осложненным хронической почечной недостаточностью II стадии (скорость клубочковой фильтрации 40-15 мл/мин по пробе Реберга) на фоне мочекаменной болезни. Клиническое обследование и лечение этих пациентов осуществлялось в стационаре НИИ урологии в 2012 г. В контрольную группу вошли 22 призывника с нормальной функцией почек, не имеющих соматических заболеваний, поступивших на обследование в городскую клиническую урологическую больницу №47 Департамента здравоохранения г. Москвы по поводу энуреза.

Иммунологические исследования, в частности, выделение мононуклеарной фракции крови, иммуноферментный анализ, проводились на кафедре молекулярной фармакологии и радиобиологии МБФ ГБОУ ВПО РНИМУ.

В качестве параметров для оценки состояния цитокинопродукции мононуклеарной фракцией клеток периферической крови были выбраны – фактор некроза опухолей- $\alpha$  (ФНО- $\alpha$ ) и интерлейкин-8 (ИЛ-8) – цитокины, обладающие способностью соответственно усиливать и ослаблять воспалительные реакции, т.е. оказывать провоспалительное и противовоспалительное действие.

Выделение мононуклеарной фракции крови осуществлялось по методу *Voym*. Все операции проводились в температурном режиме 0-40°C. Количество и жизнеспособность клеток оценивали в камере Горяева в присутствии 0,1% раствора трипанового синего. Для инкубации клеток мононуклеарной фракции периферической крови исследуемый препарат вносили в лунки 96-луночного стерильного плоскодонного планшета (COSTAR) кроме контроля так, чтобы его конечная концентрация в инкубационной среде составила от 270нг/300мкл в соответствии с *Stax* препарата. Суспензию клеток (~1 млн/лунку) помещали в планшет и культивировали в стерильных условиях при 37°C в условиях 5% CO<sub>2</sub> в течение 72 часов с использованием ламинар-боксы ЛБ-В (Россия). При культиви-

ровании клеток использовали стандартную среду DMEM с глутамином и гентамицином с добавлением 20 % термоинактивированной эмбриональной телячьей сыворотки, L-глутамина в концентрации 100 мкг/мл (НИИЭМ им. Н.Ф. Гамалеи). Конечный объем инкубационной среды составил 300 мкл. По окончании инкубации для анализа уровня цитокинов иммуноферментным методом отбирали по 100 мкл инкубационной жидкости из каждой лунки. Все исследования проводились в триплетах. Иммуноферментный анализ проводили согласно инструкции, прилагаемой к наборам реагентов ФНО- $\alpha$ , ИЛ-8 («Вектор-БЕСТ», Россия). Регистрацию результатов проводили с помощью планшетного фотометра («Униплан» АИФР-01, Россия), измеряя оптическую плотность при длине волны 530 нм 2-3 раза по 5 мин.

Статистическая обработка проводилась с помощью программного пакета GraphPad Prism 5 с использованием критерия Колмогорова-Смирнова.

## РЕЗУЛЬТАТЫ

Уровень ФНО- $\alpha$  в группе пациентов, страдающих хронической почечной недостаточностью на фоне обструктивного пиелонефрита, в среднем составлял 105 пг/мл (рис. 1), что достоверно выше по сравнению с группой призывников – 51 пг/мл ( $p < 0,05$ ). На фоне инкубации мононуклеарной фракции с тигециклином в группе пациентов с хронической почечной недостаточностью на фоне мочекаменной болезни было отмечено достоверное увеличение концентрации ФНО- $\alpha$  в среднем до 132 пг/мл по сравнению с предсуществующим уровнем ( $p < 0,05$ ), а также по сравнению с мононуклеарной фракцией, выделенной из крови призывников и инкубированной с тигециклином – в среднем 45 пг/мл ( $p < 0,05$ ).

При анализе результатов в контрольной группе пациентов (призывников, страдающих энурезом) была отмечена прямо противоположная тенденция – тигециклин вызывает не рост уровня ФНО- $\alpha$ , а его снижение в среднем с 51 пг/мл

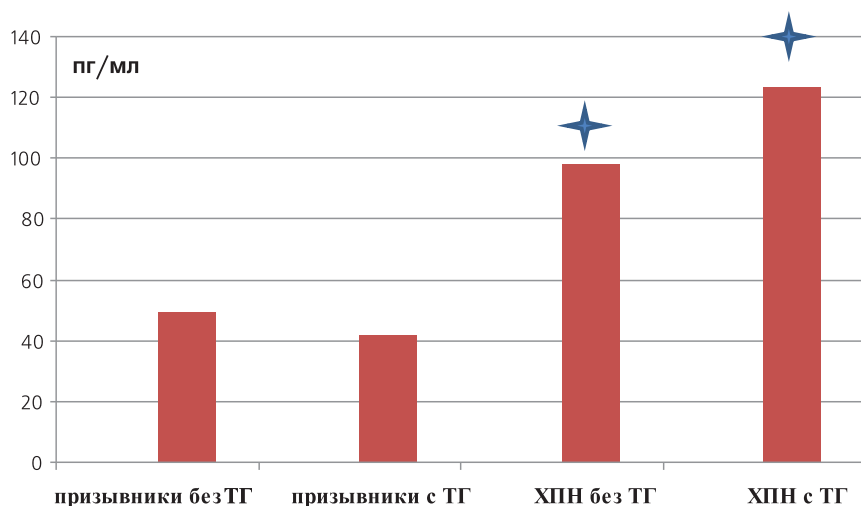


Рисунок 1. Уровень секреции ФНО-α мононуклеарной фракцией клеток периферической крови до и на фоне инкубации с тигециклином -  $p < 0,05$

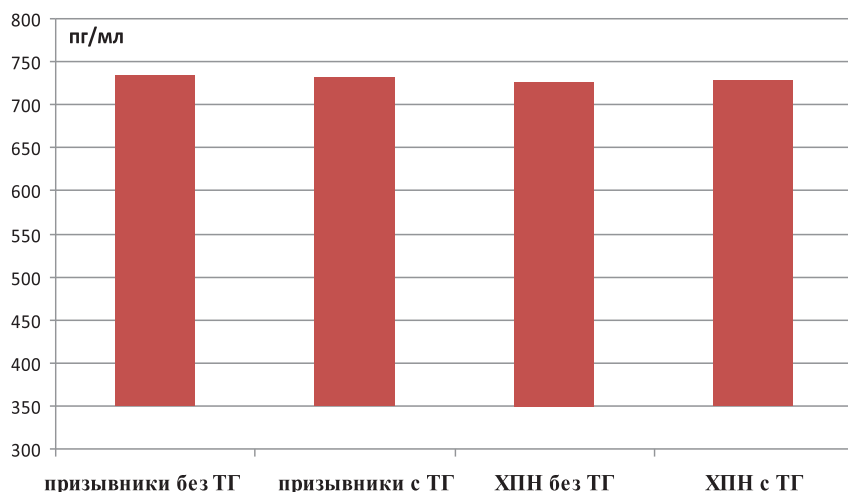


Рисунок 2. Уровень секреции ИЛ-8 мононуклеарной фракцией клеток периферической крови до и на фоне инкубации с тигециклином

до 45 пг/мл, однако изменения не достигают уровня достоверности ( $p > 0,05$ ).

Уровень ИЛ-8 у всех включенных в исследование пациентов колебался в промежутке 725-740 пг/мл, вне зависимости от почечной функции и инкубации мононуклеарной фракции с тигециклином (рис. 2). Достоверных закономерностей выявить не удалось ( $p > 0,05$ ).

## ОБСУЖДЕНИЕ

ФНО-α является провоспалительным цитокином. Под его влиянием повышается активность воспа-

лительного процесса, что проявляется усилением экссудации и мобилизации нейтрофилов в очаг воспаления. Высокий уровень этого цитокина непосредственно после воздействия повреждающего фактора необходим для формирования адекватного воспалительного ответа, однако в дальнейшем его продукция должна снижаться. В противном случае воспалительная реакция протекает излишне расторможенно, со склонностью к затяжному течению и аутоиммунному повреждению тканей.

В реальной клинической практике необходимость назначения антибактериальных препаратов воз-

никает в большинстве случаев при развернутой клинической картине инфекционно-воспалительного заболевания, то есть на этапе, когда процесс экссудации в самом разгаре, а уровень ФНО-α закономерно высок. Следовательно, предпочтительнее, чтобы назначаемый лекарственный препарат снижал продукцию указанного цитокина. При нормальной функции почек тигециклин не оказывал достоверного влияния на уровень ФНО-α, отмечена лишь некоторая тенденция к подавлению его выработки, которая вряд ли может иметь клиническое значение.

У больных, страдающих почечной недостаточностью, ситуация диаметрально противоположная. Согласно литературным данным, хроническая почечная недостаточность является очень значимым фактором, снижающим уровень провоспалительных цитокинов [14, 16], хотя данное исследование в отношении ФНО-α это не подтверждает.

В реальной клинической практике редко встречаются пациенты с аутоиммунными заболеваниями, возникшими на фоне предсуществующей тяжелой почечной недостаточности. Поэтому для формирования адекватного воспалительного ответа уровни провоспалительных цитокинов могут оказаться недостаточными. Отсюда следует, что подавлять их выработку в этой ситуации нежелательно. Исследуемый препарат оказал достоверное стимулирующее влияние на выработку ФНО-α. Однако, насколько этот феномен будет иметь позитивное влияние при лечении инфекционно-воспалительных заболеваний на фоне хронической почечной недостаточности, сейчас сказать сложно. Стимулировать выработку провоспалительного цитокина ФНО-α необходимо в условиях его недостаточного уровня. В ситуации, когда этот уровень является нормальным или даже повышенным, продолжение стимуляции его выработки представляется сомнительным. Необходимо проведение дальнейших исследований в этом направлении.

ИЛ-8 обладает противовоспалительной активностью и является антагонистом ФНО-α. В условиях вы-



сокоактивного инфекционно-воспалительного процесса, когда назначается антибактериальная терапия, необходимой является стимуляция выработки этого цитокина. Согласно результатам проведенного исследования, тигециклину этот эффект не присущ как при нормальной функции почек, так и в условиях хронической почечной недостаточности.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Согласно результатам проведенного исследования, получены данные о стимулирующем влиянии тигециклина на выработку ФНО- $\alpha$  мононуклеарной фракцией периферической крови на фоне хронической почечной недостаточности, обусловленной мочека-

менной болезнью и хроническим пиелонефритом, что в условиях изначально сниженной выработки провоспалительных цитокинов может оказывать позитивное влияние на течение воспалительного процесса. Достоверного влияния тигециклина на секрецию противовоспалительного цитокина ИЛ-8 не отмечено. ■

**Ключевые слова:** Тигециклин, фактор некроза опухолей- $\alpha$ , интерлейкин 8, хроническая почечная недостаточность, мочекаменная болезнь, обструктивный пиелонефрит.

**Key words:** Tigecycline, TNF-alpha, IL-8, chronic kidney disease, urolithiasis, obstructive pyelonephritis.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Андреева И.В., Стецюк О.У., Козлов Р.С. Тигециклин: перспективы применения в клинической практике // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. 2010. Т. 12, №2. С. 127-145.
2. Никитин А.В. Тигециклин: антимикробное действие, химиотерапевтическая эффективность и побочные реакции. // Антибиотики и химиотерапия. 2009, № 1-2. С. 63-66.
3. Галстян Г.М., Клясова Г.А., Катрыш С.А., Золотовская И.К., Галстян А.Г., Городецкий В.М. Этиология нозокомиальных пневмоний у онкогематологических больных в отделении реанимации и интенсивной терапии. // Клиническая микро-биология и антимикробная химиотерапия. 2011. № 3. С.231-240.
4. Outterson K, Samora JB, Keller-Cuda K. Will longer antimicrobial patents improve global public health? // Lancet Infect Dis. 2007. Vol. 7, № 8. P. 559-566.
5. Митрохин С.Д., Соколов А.А. Перспективы применения тигециклина в лечении инфекций области хирургического вмешательства у онкологических больных. // Антибиотики и химиотерапия. 2012. № 3. С.33-39.
6. Галстян Г.М., Дроков М.Ю., Катрыш С.А., Клясова Г.А., Гилязитдинова Е.А., Карпова Т.И., Маракуша Б.И., Тартаковский И.С. Случай подтвержденной выделением культуры Legionella pneumophila серогруппы I из бронхоальвеолярной лаважной жидкости больного легионеллезной пневмонии, лечение левофлоксацином и тигециклином. // Терапевтический архив. 2011. № 7. С.61-65.
7. Bergeron J, Ammirati M, Danley D, James L, Norcia M, Retsema J, Strick CA, Su WG, Sutcliffe J, Wondrack L. Glycylcyclines bind to the high-affinity tetracycline ribosomal binding site and evade Tet(M)- and Tet(O)-mediated ribosomal protection. // Antimicrob Agents Chemother. 1996. Vol. 40, № 9. P. 2226-2228.
8. Rasmussen BA, Gluzman Y, Tally FP. Inhibition of protein synthesis occurring on tetracycline-resistant, TetM-protected ribosomes by a novel class of tetracyclines, the glycylcyclines. // Antimicrob Agents Chemother. 1994. Vol. 38, № 7. P. 1658-1660.
9. Olson MW, Ruzin A, Feyfant E, Rush TS, O'Connell J, Bradford PA. Functional, biophysical, and structural bases for antibacterial activity of tigecycline. // Antimicrob Agents Chemother. 2006. Vol. 50, № 6. P. 2156-2166.
10. Petersen PJ, Jacobus NV, Weiss WJ, Sum PE, Testa RT. In vitro and in vivo anti-bacterial activities of a novel glycylcycline, the 9-t-butylglycylamido derivative of minocycline (GAR-936). // Antimicrob Agents Chemother. 1999. Vol. 43, № 4. P. 738-744.
11. Sum PE, Petersen P. Synthesis and structure-activity relationship of novel glycylcycline derivatives leading to the discovery of GAR-936. // Bioorg Med Chem Lett. 1999. Vol. 17, № 10. P. 1459-1462.
12. Biedenbach DJ, Beach ML, Jones RN. In vitro antimicrobial activity of GAR-936 tested against antibiotic-resistant gram-positive blood stream infection isolates and strains producing extended-spectrum beta-lactamases. // Diagn Microbiol Infect Dis. 2001. Vol. 40, № 4. P. 173-177.
13. Tafur JD, Torres JA, Correa A, Reyes SL, Guzman AM, Ospina D. Multicenter Evaluation of In Vitro Activity of Tigecycline Against Carbapenemase Producing Gram Negative Isolates from Colombia (C1-3818). // 48th Annual Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy (ICAAC) and Infectious Disease Society of America (IDSA) 46th Annual Meeting; Oct 25-28; Washington DC. 2008.
14. Яровой С.К., Лавринова Л.Н., Александров Н.С., Прохоров А.В. Чувствительность основных возбудителей инфекционно-воспалительных заболеваний органов мочеполовой системы к новому антибиотику тигециклину. // Экспериментальная и клиническая урология. 2011. №4. С.86-89.
15. Opal S, DePalo VA. Anti-inflammatory cytokines. // Chest. 2000. Vol. 117, № 4. P. 1162-1172.
16. Карева Е.Н., Яровой С.К., Болотова Е.Н., Шимановский Н.Л. Влияние антибиотиков на цитокинопродукцию мононуклеарной фракцией клеток периферической крови пациентов с ХПН. // Экспериментальная и клиническая урология. 2010. №2. С.42-46.

# Мочеполовой туберкулез у детей и подростков

## Urogenital tuberculosis in children and adolescents

*E.V. Kulchavenia, K. Mukanbaev, I.I. Jukova, D.P. Holtobin, E.V. Brijatyuk*

High incidence of tuberculosis in young patients indicate at the complex epidemiological situation in the region and at the quality of prophylaxis. Up to last days tuberculosis was diagnosed at the advanced and extended stages. This is linked to the complexity of diagnostics of initial stages of the disease and to the absence of the strict clinical criteria for the diagnostics in children and adolescents.

We have investigated 131 medical records of patients from the Novosibirsk regional antituberculosis clinic and 819 records of patients with urogenital tuberculosis from Kirgizsky national phthisiology centre. Retrospective analysis was made for 3 cases in children and 38 cases in adolescents.

In Siberia in children and adolescent only kidney's tuberculosis was shown, noone was admitted due to genital tuberculosis. Among 88 patients with isolated kidney's tuberculosis the were two children of 3 and 6 years old and one adolescent of 17 years old (3.4% out of all patients with nephrotuberculosis and 2.3% out of all patients with urogenital tuberculosis). So, in Siberia all the children and adolescents were diagnosed with the tuberculosis timely, out of contact persons or from the risk groups, in the stage of parenchymal tuberculosis.

In Kirgizstan in 90% of children and adolescents tuberculosis was multiorganic, only in 25% of patients "small" forms of kidney's tuberculosis were diagnosed.

All patients of the selected groups in Siberia were treated conservatively, while 64.7% of children and 76.2% of adolescents were in need of surgical treatment, this fact indirectly indicates at the epidemiological problems in the region.

*Е.В. Кульчавеня<sup>1,2</sup>, К. Муканбаев<sup>3</sup>, И.И. Жукова<sup>4</sup>, Д.П. Холтобин<sup>1</sup>, Е.В. Брижатюк<sup>1</sup>*

<sup>1</sup> ФГБУ НИИТ Минздрава России, Новосибирск.

<sup>2</sup> ГБОУ ВПО НГМУ Минздрава России, Новосибирск.

<sup>3</sup> Кыргызский Национальный центр фтизиатрии, Бишкек.

<sup>4</sup> МЛУ «Новосибирский областной противотуберкулезный диспансер».

**У**ровень заболеваемости туберкулезом детей свидетельствует о тяжести эпидемической обстановки в регионе и качестве профилактических мероприятий. До настоящего времени туберкулез мочевой системы, как у взрослых, так и у детей и подростков продолжает выявляться в виде запущенных и распространенных форм, что обусловлено сложностью диагностики начальных проявлений заболевания и отсутствием четких клинических критериев для выявления ранних признаков нефротуберкулеза у детей и подростков.

В современной литературе проблеме нефротуберкулеза у детей посвящены лишь единичные работы [1-4]. В частности, Р.К. Ягафаровой [5] отмечалось, что ведущей клинической формой нефротуберкулеза у детей является туберкулез паренхимы почек, который диагностируется исключительно по результатам бактериологических исследований и хорошо поддается консервативной терапии. К факторам риска в развитии внелегочного туберкулеза у детей относятся семейный контакт с бактериовыделителем, ранний период первичной туберкулезной инфекции, сниженная эффективность вакцинации БЦЖ, фоновая патология [6].

Целью настоящего исследования явилось изучение структуры и особенностей диагностики, клинического течения и лечения нефротуберкулеза у детей и подростков в Сибирском регионе и Кыргызстане.

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Нами изучены амбулаторные карты 131 больного туберкулезом мочеполовой системы, наблюдавшегося в Новосибирском областном противотуберкулезном диспансере в 2009-2011 гг., а также истории болезни 819 больных мочеполовым туберкулезом, находившихся на стационарном лечении в урогенитальном отделении Кыргызского НИИ туберкулеза (в дальнейшем – Кыргызский национальный центр фтизиатрии) за период 1975-2000 гг. Были отобраны амбулаторные карты и истории болезни детей и подростков с мочеполовым туберкулезом (соответственно 3 и 38 пациентов), которые подвергли ретроспективному анализу.

## РЕЗУЛЬТАТЫ

При анализе амбулаторных карт пациентов Новосибирского областного противотуберкулезного диспансера было установлено, что у 88 (67,2%) больных был диагностирован

изолированный туберкулез почек, у 33 (25,2%) мужчин – туберкулез половых органов, еще у 10 (7,6%) мужчин выявлено сочетание полового туберкулеза с нефротуберкулезом (у всех пациентов туберкулез почек протекал в поликавернозной форме). Все пациенты с поражением половых органов, в том числе с генерализованным мочеполовым туберкулезом, были старше 20 лет. Возрастная структура подробно представлена на рис. 1.

Как видно из диаграммы, в возрастной группе младше 20 лет, т.е. у детей и подростков, был диагностирован только изолированный туберкулез почек. Туберкулез половых органов у данной категории больных не выявлен ни в одном случае.

Среди 88 больных изолированным туберкулезом почек было двое детей в возрасте 3-х и 6-ти лет, и один подросток 17-и лет (3,4% от больных нефротуберкулезом, и 2,3% от всех больных мочеполовым туберкулезом). У всех пациентов младшей возрастной группы был диагностирован туберкулез паренхимы почек. Среди взрослых больных нефротуберкулезом более чем у половины были выявлены распространенные деструктивные формы процесса. Возрастная структура больных нефротуберкулезом представлена на рис. 2.

Все дети с туберкулезом паренхимы почек были выявлены при обследовании по поводу туберкулезных контактов. Жалоб со стороны

мочеполовой системы больные не предъявляли, течение заболевания у них было бессимптомным. 17-летняя пациентка на протяжении пяти лет страдала хроническим пиелонефритом (отмечались изменения в анализах мочи, боль в области почки), в связи с чем ей в плановом порядке было проведено бактериологическое исследование мочи, выявившее микобактериурию. Бактериологическая верификация получена у всех больных методом посева, причем во всех случаях чувствительность возбудителя к основным противотуберкулезным препаратам была сохранена. Все дети и подросток имели положительную (гиперэргическую) пробу Манту. Других локализаций заболевания в исследуемой группе больных выявлено не было.

В урогенитальное отделение Национального центра фтизиатрии (НЦФ) Кыргызстана за 25 лет поступило 38 больных детей и подростков, что составило 4,6% от всего количества госпитализированных за этот период больных урогенитальным туберкулезом (819 человек). Среди 17 детей от 1 года до 15 лет было 8 мальчиков и 9 девочек, из 21 подростка в возрасте 15-17 лет - 13 юношей и 8 девушек. Их характеристика представлена на рис. 3.

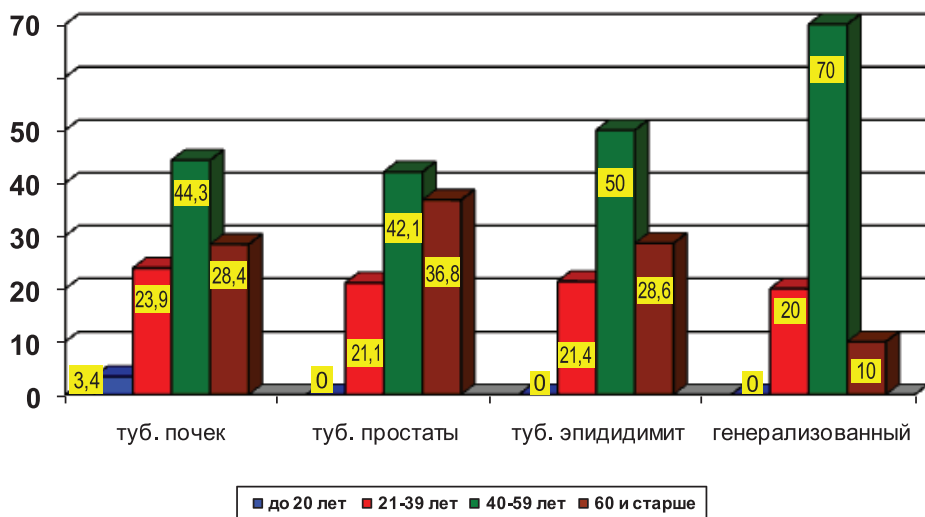


Рис. 1. Распределение по возрасту больных с различными формами мочеполового туберкулеза в %, n=131

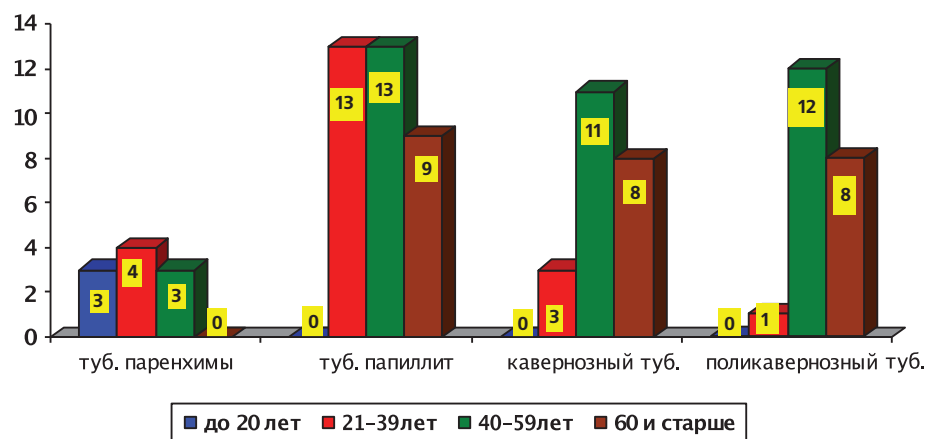


Рис. 2. Распределение больных с различными формами изолированного туберкулеза почек по возрасту, (n=88)

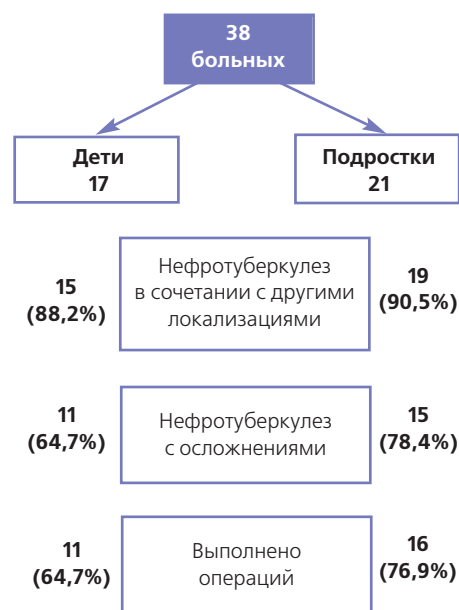


Рис. 3. Клинические особенности нефротуберкулеза у детей и подростков Кыргызстана



При изучении анамнеза болезни первоначально все больные дети и подростки находились на обследовании и лечении в детских хирургических клиниках общей лечебной сети по поводу неспецифических заболеваний мочевой системы. Причем некоторые пациенты перенесли оперативные вмешательства на мочеполовых органах. Двое детей поступило в урогенитальное отделение НЦФ с двусторонней нефростомой, двое - после нефрэктомии (один из них с каловым свищом в левой поясничной области). У двоих детей основной процесс осложнился гнойным туберкулезным паранефритом; один ребенок был доставлен с самопроизвольно вскрывшимся гнойным свищом в поясничной области. Оперативные вмешательства, проведенные в общей лечебной сети у подростков, осложнились свищом в поясничной области у 2-х больных, гнойным свищом в области мошонки - у 4-х. У двух подростков на момент выявления заболевания сформировался микроцистис.

Контакт с больным туберкулезом установлен только у 8 (23,5%) пациентов: у 5-и (29,4%) детей и у 3-х (15,8%) подростков.

В ходе комплексного обследования в условиях НЦФ у детей были диагностированы следующие формы туберкулезного поражения органов мочеполовой системы: у 2-х больных выявлен паренхиматозный туберкулез почки, у 4-х пациентов - туберкулезный папиллит и у 8 - кавернозный нефротуберкулез с нефункционирующей почкой в одном случае. В трех случаях был диагностирован двусторонний деструктивный туберкулез почек. У одного мальчика наряду с туберкулезом почек был выявлен туберкулезный орхоэпидимит.

Таким образом, отсутствие фтизиатрической настороженности привело к поздней диагностике заболевания у 11 (64,5%) детей, когда были выявлены уже запущенные и осложненные формы мочеполового туберкулеза.

Только в одном случае нефротуберкулез носил изолированный характер, а у остальных детей отмечалось полиорганное поражение с преимущественным вовлечением в процесс внутригрудных лимфатических узлов (10 пациентов). У одного ребенка наряду с нефротуберкулезом был выявлен диссеминированный туберкулез легких; у 2-х пациентов - туберкулез поясничного отдела позвоночника; еще у 2-х детей - первичный туберкулезный комплекс; также диагностирован у одного больного туберкулез периферических лимфатических узлов.

При бактериологическом исследовании микобактерии туберкулеза были выявлены у 11 детей в моче, у 3 детей (с сочетанными формами туберкулеза) одновременно обнаружены в моче и мокроте.

Среди 21 больного подростка 11 также поступили с запущенными формами мочеполового туберкулеза в результате несвоевременной диагностики и лечения. В стационаре НЦФ диагностирован паренхиматозный туберкулез у 2 подростков; туберкулезный папиллит у 4-х; у 11-и - кавернозный туберкулез почек, у 2-х больных - осложненный микроцистисом. У одного пациента туберкулез почек сочетался с орхоэпидимитом. Микобактерии туберкулеза в моче были выявлены у 9 подростков, в 10 случаях диагноз был верифицирован только гистологически.

Необходимо отметить, что у 19 из 21 подростка одновременно с поражением мочевой системы были обнаружены другие формы туберкулеза: активный диссеминированный туберкулез легких (ТЛ) в 7 случаях, инфильтративный ТЛ - в одном случае, также в одном - кавернозный туберкулез легких, туберкулома легких - у 2 пациентов, первичный туберкулезный комплекс - у 4-х, туберкулез костной системы - у 2-х больных и у 2-х пациентов - туберкулезный плеврит. Данные по формам туберкулеза суммированы в таб. 1.

Как следует из таблицы, менее 10% пациентов в обеих группах имели изолированный уротуберку-

лез. У детей наиболее часто поражались туберкулезом лимфоузлы, как внутригрудные, так и периферические (суммарно 64,6%), у подростков - легкие (суммарно 52,4%).

Детям до 15 лет было выполнено 11 хирургических вмешательств (64,7%): 7 нефрэктомий, 1 - эпидидимэктомия, вскрытие паранефрита - в 2-х случаях, сигмоцистопластика - в одном случае (мальчику 13 лет). Подросткам по поводу туберкулеза мочеполовой системы было выполнено 16 операций (76,2%), из них нефрэктомий - 8, резекция полюса почки - 1, сигмоцистопластика - 2, уретероцистонестомия - 1, эпидидимэктомия - 3 и орхидэктомия - 1.

Таким образом, лишь четвертая часть (26,3%) случаев нефротуберкулеза у детей и подростков в Кыргызстане диагностировалась своевременно. Острое начало заболевания среди детей наблюдалось в 35,3% случаев (6 больных), среди подростков - в 28,6% случаев (также 6 пациентов). Длительность заболевания до 1 года отмечена у 7 (41,2%) и 8 (42,9%), от 1 до 3-х лет - у 4 (23,5%) и 6 (28,6%) детей и подростков соответственно.

## ОБСУЖДЕНИЕ

Высокий уровень заболеваемости туберкулезом детей и подростков в Кыргызстане свидетельствует о тяжести эпидемической обстановки в регионе и недостаточности проводимых профилактических мероприятий, об отсутствии соответствующей настороженности как медицинской службы, так и населения, о малой доступности квалифицированной медицинской помощи. Социальные катаклизмы привели к значительному снижению уровня жизни населения Кыргызстана, претенциозные статьи многих журналистов сформировали негативный образ врача, к которому пациент опасается обращаться за помощью, реформы здравоохранения и тенденция следовать зарубежным рекомендациям без адаптации их к местным условиям разрушили слаженную и непревзойденную фтизиатрическую службу

Таблица 1. Сопоставление генерализованных форм туберкулеза у детей и подростков Кыргызстана (n=38)

| Форма туберкулеза                      | Дети (n=17) |      | Подростки (n=21) |      |
|--|-------------|------|------------------|------|
|  | абс         | %    | абс              | %    |
| Изолированный мочеполовой туберкулез   | 1           | 5,9  | 2                | 9,5  |
| Сочетанный с:                          |             |      |                  |      |
| Инфильтративным туберкулезом легких    | 0           | 0    | 1                | 4,8  |
| Диссеминированным туберкулезом легких  | 1           | 5,9  | 7                | 33,3 |
| Кавернозным туберкулезом легких        | 0           | 0    | 1                | 4,8  |
| Туберкуломой легких                    | 0           | 0    | 2                | 9,5  |
| Костно-суставным туберкулезом          | 2           | 11,8 | 2                | 9,5  |
| Плевритом                              | 0           | 0    | 2                | 9,5  |
| Первичным комплексом                   | 2           | 11,8 | 2                | 19,1 |
| Туберкулезом внутригрудных лимфоузлов  | 10          | 57,8 | 0                | 0    |
| Туберкулезом периферических лимфоузлов | 1           | 5,9  | 0                | 0    |

Советского Союза. Это не могло не сказаться на эпидемической ситуации в целом, особенно в бывших республиках СССР, и на заболеваемости туберкулезом детей и подростков в частности. Четверть детей и подростков, больных туберкулезом мочеполовой системы, наблюдались врачами с неверными диагнозами в течение трех лет, что привело к формирова-

нию осложнений, потребовавших хирургического вмешательства.

Проведенный анализ выявил основные проблемные моменты детской фтизиоурологии в Кыргызстане, что требует продолжения работы по организации раннего выявления детей и подростков, страдающих туберкулезом мочеполовых органов, а также формирования критериев вы-

деления групп риска среди данного контингента населения.

## ВЫВОДЫ

В Кыргызстане среди больных мочеполовым туберкулезом на долю детей и подростков приходится 4,6%, из них более 90% имеют полиорганное поражение, лишь у 26,3% выявлены так называемые «малые» формы нефротуберкулеза, потенциально излечимые консервативно. В Сибири процент детей и подростков, заболевших мочеполовым туберкулезом, в два раза ниже (2,3%). Причем во всех случаях диагностированы «малые» формы туберкулеза почек, и ни один из пациентов не подвергся оперативному вмешательству.

В Кыргызстане только у 23,5% детей и подростков обнаружен контакт с источником инфекции; в Сибири два ребенка были из семейных контактов (66,7%), и одна девочка-подросток обследована профилактически, как лицо из группы риска.

Тесное взаимодействие фтизиатров и фтизиопедиатров, санитарно-просветительная работа в очагах инфекции позволяют выявлять туберкулез мочеполовой системы у детей и подростков в ранней стадии. Преобладание запущенных и осложненных форм нефротуберкулеза у детей и подростков свидетельствует о серьезном неблагополучии в регионе. ■

**Ключевые слова:** мочеполовой туберкулез, дети, подростки.

**Key words:** urogenital tuberculosis, children, adolescents.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Морозова Н.А., Абрикосова Т.Н., Шумкина О.Д., Чегодаева А.М. Организация раннего выявления нефротуберкулеза у детей и подростков. // Труды Московского НИИ туберкулеза. М., 1986. С. 75-76.
2. Аксенова В.А. Внегочный туберкулез у детей в России. // Актуальные вопросы выявления, диагностики и лечения внегочного туберкулеза: Научные труды Всероссийской науч. практ. конф. СПб., 2006. С. 15-16.
3. Aaronson J. Urogenital tuberculosis in children. // S. Afr.med.J., 1987. Vol. 71, № 7. P. 424-426.
4. Benckekroun A, Lachar A, Soumane A, Farah MH, Belahnech Z, Marzouk M, Faik M. La tuberculose urogenitale. A propos de 80 cas. // Ann Urol. (Paris), 1998. Vol. 32, № 2. P. 89-94.
5. Ягафарова Р.К. Особенности течения нефротуберкулеза у детей, подростков и лиц молодого возраста. // Проблемы туберкулеза. 1995. № 5. С. 39-41.
6. Чеботарева А.А., Чеботарева Т.В., Облогина Л.И. Методы выявления и клиническая характеристика внегочного туберкулеза у детей из групп риска. // Проблемы туберкулеза и болезней легких. 2008. №4. С. 11-17.

# Фосфомицин в сравнении с другими антибиотиками, применяемыми в лечении цистита – мета-анализ рандомизированных контролируемых исследований

Цистит – одно из наиболее распространенных инфекционных заболеваний. Резистентность к антибактериальным препаратам является одной из главных проблем в лечении инфекции мочевых путей. В особенности это касается тех уропатогенов, антибиотико-чувствительность которых постоянно изменяется. Фосфомицин – это антибиотик широкого спектра действия, фармакокинетические и фармакодинамические свойства которого делают его одним из наиболее эффективных антибактериальных препаратов, направленных на лечение ИМП. Проведено сравнение эффективности и безопасности фосфомицина с другими антибактериальными препаратами на основании выполненного мета-анализа рандомизированных контролируемых исследований. Был проведен поиск по базам данных PubMed, Cochrane CENTRAL, Scopus за период от 26 октября 2009 г. до 15 января 2010. Также поиск проводился среди библиографических ссылок в релевантных статьях. Проведя поиск по базам данных PubMed, Cochrane CENTRAL, Scopus было обнаружено 1697, 45 и 175 статей соответственно. Двадцать семь (восемь двойных слепых) исследований соответствовали выдвигаемым к ним требованиям и были включены в мета-анализ. Не было обнаружено различий между фосфомицином и другими антибактериальными препаратами в эффективности эрадикации возбудителя. Не было обнаружено различий в клинической эффективности фосфомицина и других антибактериальных препаратов в подгруппе исследований, включавших как небеременных женщин, так и мужчин. Не было обнаружено различий в частоте встречаемости побочных эффектов у пациентов, получавших фосфомицин, и пациентов, принимавших другие антибиотики. Фосфомицин одинаково безопасен в применении, как и другие антибактериальные препараты. Тем не менее, побочные реакции у беременных женщин отмечаются реже именно при использовании фосфомицина. В настоящее время, на фоне возросшего внимания к проблеме роста резистентности бактерий к антибиотикам, фосфомицин играет важную роль в лечении цистита не только у небеременных женщин, но и беременных женщин, а также пожилых людей и детей.

К. Колонтарев

МГМСУ, кафедра урологии

## Fosfomycin versus other antibiotics for the treatment of cystitis: a meta-analysis of randomized controlled trials

M.E. Falagas, E.K. Vouloumanou, A.G. Togiias, M. Karadima, A.M. Kapaskelis, P.I. Rafailidis, S. Athanasiou

**Background:** Cystitis is a common infection. The alarmingly high resistance rates exhibited by contemporary uropathogens necessitate the re-evaluation of old antibiotics.

**Objectives:** To evaluate the effectiveness and safety of fosfomycin compared with other antibiotics for the treatment of patients with cystitis.

**Methods:** We performed a meta-analysis of randomized controlled trials (RCTs), generated from searches performed in PubMed, Scopus and Cochrane CENTRAL, which involved patients with cystitis treated with fosfomycin versus other antibiotics.

**Results:** Twenty-seven trials (eight double-blind) were included. Sixteen of these 27 trials involved exclusively non-pregnant female patients, 3 involved adult mixed populations of older age, 5 involved pregnant patients and 3 involved paediatric patients. Regarding clinical success, no difference was found in the comprehensive analysis regarding all comparators combined [10 RCTs, 1657 patients, risk ratio (RR) 1.00, 95% confidence interval (CI) 0.98–1.03] in trials involving non-pregnant females and in trials involving mixed populations. Insufficient relevant data were provided from trials involving paediatric and pregnant patients. No difference between fosfomycin and comparators was also found in all comparisons regarding the remaining effectiveness outcomes (namely microbiological success/relapse/re-infection). Fosfomycin had a comparable safety profile with the evaluated comparators in non-pregnant women, mixed and paediatric populations, whereas it was associated with significantly fewer adverse events in pregnant women (4 RCTs, 507 patients, RR 0.35, 95% CI 0.12–0.97).

**Conclusions:** In the era of high drug resistance rates, reported even among community-acquired uropathogens, fosfomycin may provide a valuable alternative option for the treatment of cystitis in non-pregnant and pregnant women and in elderly and paediatric patients.

M.E. Falagas, E.K. Vouloumanou, A.G. Togiias, M. Karadima, A.M. Kapaskelis, P.I. Rafailidis, S. Athanasiou

Цистит – одно из наиболее распространенных инфекционных заболеваний. Чаще всего циститом страдают женщины репродуктивного возраста, тогда как распространенность среди женщин старше 40 лет существенно ниже. Следует отметить, что более половины женщин, проживающих в США, в течение жизни болели неосложненной инфекцией мочевых путей. Для государства данное обстоятельство имеет значительные социально-экономические последствия [1, 2, 3]

Резистентность к антибактериальным препаратам является одной из главных проблем в лечении инфекции мочевых путей. В особенности это касается тех уропатогенов, антибиотико-чувствительность которых постоянно изменяется [4]. В частности, появление уропатогенов, нечувствительных к фторхинолонам (чаще всего E. Coli), продуцирующих расширенный спектр бета-лактамаз, суще-

ственно сужает возможности лечения ИМП [5, 6, 7].

Фосфомицин – это антибиотик широкого спектра действия, фармакокинетические и фармакодинамические свойства которого делают его одним из наиболее эффективных антибактериальных препаратов, направленных на лечение ИМП [8, 9]. Однократное назначение пероральной формы фосфомицина достаточно для лечения острого неосложненного цистита [10].

Учитывая все вышеизложенные данные, мы решили сравнить эффективность и безопасность фосфомицина с другими антибактериальными препаратами, проведя мета-анализ рандомизированных контролируемых исследований.

## МЕТОДЫ

Был проведен поиск по базам данных PubMed, Cochrane CENTRAL, Scopus за период с 26 октября 2009 г. до 15 января 2010 г. Также поиск проводился среди



библиографических ссылок в релевантных статьях. В поисковой базе PubMed поиск проводился, используя запрос «фосфомицин». В базах данных Cochrane CENTRAL и Scopus использовались следующие стратегии поиска - «фосфомицин» И «инфекция мочевых путей» ИЛИ «цистит» и «инфекция мочевых путей» ИЛИ «цистит» И «фосфомицин» И «женщины», соответственно. Выбор исследований осуществлялся двумя независимыми экспертами, которые также оценивали соответствие статей установленным требованиям включения в мета-анализ.

В данный обзор включались рандомизированные контролируемые исследования (РКИ), в которых пациенты с неосложненным циститом были рандомизированы на группы, одна из которых получала фосфомицин, а другая - любой другой антибиотик. Из исследования исключались пациенты с анатомическими и функциональными нарушениями мочевыводящего тракта, ли-бо другими факторами, предрасполагающими к развитию осложненного цистита. Также из обзора исключались пациенты с пиелонефритом. Не включались в обзор исследования, о результатах которых сообщалось только в рамках конференций, а также работы, опубликованные на любом другом языке кроме английского, французского, испанского и турецкого.

При анализе включенных в исследование работ учитывались дизайн исследования, характеристики исследуемых групп, критерии включения/исключения в исследование, применяемые схемы лечения, а также результаты лечения.

Пациент считался больным циститом при наличии у него симптомов инфекции мочевых путей (болезненное, учащенное мочеиспускание) в сочетании с выявленным ростом микрофлоры в посевах мочи и/или наличием пиурии. За асимптоматическую бактериурию принимался выявленный рост микрофлоры в двух последовательно взятых посевах мочи. При этом бактерии должны быть одного вида (-ов), а их количество значимым [15, 16].

За первичную эффективность лечения принималось клиническое излечение, т.е. полное или частичное устранение симптомов цистита. За вторичную эффективность принималась эрадикация возбудителя, определяемая как отсутствие роста микрофлоры по окончании лечения. Повторное выявление того же штамма возбудителя после

его эрадикации считалось рецидивом заболевания, тогда как появление нового штамма принималось за реинфекцию.

Мы отдельно оценивали эффективность и безопасность лекарственных препаратов, применяемых в разных подгруппах исследований, разделенных в зависимости от характеристик исследуемых пациентов. При оценке безопасности лекарственного препарата мы учитывали любые побочные эффекты, возникающие при его применении, а также явления, связанные с синдромом отмены. Мы проводили оценку эффективности фосфомицина в сравнении с каждым применяемым в исследованиях антибактериальным препаратом по отдельности, а также в их совокупности.

При проведении сенситивного анализа мы оценивали эффективность эрадикации возбудителя после однократного приема фосфомицина в сравнении с однократным и более длительным приемом других антибиотиков. Также мы

проводили данный анализ для выяснения различий между «слепыми» и открытыми исследованиями.

Мы использовали критерии Jadad для оценки правильности методологии включенных в обзор исследований. Данные критерии включают в себя рандомизацию, обеспечение анонимности данных («ослепление»), наличие данных об отмене препарата. За соответствие данным критериям начисляются баллы.

Максимум возможных баллов равняется 5. Если исследование набирает более 2 баллов, оно считается методологически правильным [17, 18].

### РЕЗУЛЬТАТЫ

Проведя поиск по базам данных PubMed, Cochrane CENTRAL, Scopus мы обнаружили 1697, 45 и 175 статей соответственно. 27 исследований соответствовали выдвигаемым к ним требованиям [19-45]. Более детально процесс отбора статей представлен на рисунке 1.



Рис.1. Схема детального процесса отбора исследований для включения в мета-анализ

Таб. 1. Рандомизированные контролируемые исследования применения фосфомицина для лечения цистита, включенные в мета-анализ

| Автор год публикации             | Дизайн исследования и место проведения                          | Сумма баллов по Jadad | Исследуемая группа                                     | Критерии включения   | Критерии исключения  | Антибиотик, принимаемый изучаемой группой | Антибиотик, принимаемый группой сравнения  | Общее количество пациентов | Период наблюдения  |
|----------------------------------|---|-----------------------|--|--|--|---|--|----------------------------|--|
| <b>НЕБЕРЕМЕННЫЕ ЖЕНЩИНЫ</b>      |   |                       |  |  |  |   |  |                            |  |
| Bazkurt, 2008 <sup>19</sup>      | Двойное слепое РКИ, Турция                                      | 2                     | Женщины (36.2 ± 4.53 лет) с неосложненной ИМП          | Клинические симптомы (учащенное мочеиспускание) пиурия и бактериурия (>10 <sup>5</sup> КОЕ/мл)   | Значительный лейкоцитоз, выраженная боль, инфекция верхних мочевых путей   | Фосфомицин (3 г per os, однократно)       | Ципрофлоксацин (500 мг, 2 раза в день, 3 дня)  | 100 (50 vs 50)             | 10 дней после лечения  |
| Gupta, 2005 <sup>20</sup>        | РКИ, США  | 2                     | Женщины (18 - 45 лет) с острым неосложненным циститом  | Пиурия и измеренная гемоцитометром (>10 <sup>2</sup> КОЕ/мл)   | Беременность, лактация, нерегулярное использование контрацептивов, хронические заболевания, патологии строения мочевыделительной системы, аллергия на принимаемые антибиотики, недавний (менее 2 недель) прием антибиотиков (перорально или внутривенно)   | Фосфомицин (3 г per os, однократно)       | Ципрофлоксацин (250 мг, 2 раза в сутки, 3 дня) или нитрофурантоин (100 мг, 2 раза в день, 7 дней)                          | 62 (20 vs 25 vs 17)        | 1-3 дня, 10-14 дней и 28 дней после лечения                                    |
| Stein, 1999 <sup>21</sup>        | Мультицентровое двойное слепое, плацебо-контролируемое РКИ, США | 5                     | Женщины старше 12 лет, с острым неосложненным циститом | Клинические симптомы (учащенное мочеиспускание) менее 96 часов с начала появления симптомов, >10 <sup>2</sup> КОЕ/мл в средней порции мочи   | Явления пиелонефрита (t>38,5°C, озноб, боль в поясничной области), беременность, лактация, аллергия на нитрофурантоин, структурные и функциональные патологии мочевыделительной системы, рецидивное течение ИМП (более 3 эпизодов за прошедший год), почечная и печеночная недостаточность, прием антибиотиков за последние 2 дня  | Фосфомицин (3 г per os, однократно)       | Нитрофурантоин (100 мг per os, 7 дней)   | 749 (375 vs 374)           | 5-11 дней после начала лечения, 5-11 дней и 4-6 недель после окончания лечения |
| Minassian 1998 <sup>2</sup>      | Мультицентровое РКИ, Великобритания                             | 2                     | Женщины 18-65 лет, с острым неосложненным циститом     | Клинические симптомы (учащенное мочеиспускание) менее 48 часов с начала появления симптомов, >10 <sup>5</sup> КОЕ/мл   | Явления пиелонефрита (t>38,5°C, озноб, боль в поясничной области), беременность, лактация, патологии строения мочевыделительной системы, внутривенное введение наркотиков, прием антибиотиков более 2 недель, прием стероидных препаратов, хронические заболевания пищеварительного тракта, сниженная функция почек, ВИЧ инфекция, онкологические заболевания, гиперчувствительность к исследуемым антибиотикам, несогласие следовать протоколу исследования | Фосфомицин (3 г per os, однократно)       | Триметоприм (200 мг per os, 5 дней)  | 530 (350 vs 180)           | 7-9 дней и 28-30 дней после лечения  |
| Richaud, 1995 <sup>23</sup>      | Двойное слепое, плацебо-контролируемое РКИ, Франция             | 5                     | Женщины 18-80 лет, с неосложненной ИМП                 | Женщины 18-80 лет, с неосложненной ИМП и бактериурией (>10 <sup>5</sup> КОЕ/мл)  | Структурные и функциональные патологии мочевыделительной системы, рецидивное течение ИМП (более 3 эпизодов за прошедший год), лихорадка и другие симптомы инфекции верхних мочевых путей, беременность, гиперчувствительность к исследуемым антибиотикам, хронические заболевания пищеварительного тракта  | Фосфомицин (3 г per os, однократно)       | Певфлоксацин (800 мг per os, однократно)   | 57 (29 vs 28)              | 7 и 30 дней после лечения  |
| Elhanan, 1994 <sup>24</sup>      | Открытое РКИ, Израиль   | 3                     | Женщины старше 16 лет, с острым неосложненным циститом | Клинические симптомы (дизурия, учащенное мочеиспускание, отсутствие лихорадки и боли в пояснице) пиурия (>8 лейкоцитов/мл), >10 <sup>5</sup> КОЕ/мл чувствительных к назначаемым антибиотикам, отсутствие приема антибиотиков за 4 недели до начала исследования | Беременность, лактация, структурные и функциональные патологии мочевыделительной системы, диабет, иммунодепрессивные состояния, аллергия на цефалоспорины, эпизоды ИМП за 5 недель до начала исследования  | Фосфомицин (3 г per os, однократно)       | Цефалексин (500 мг, 4 раза в сутки, 5 дней)  | 112 (58 vs 54)             | 5 и 28 дней после лечения  |
| Van Pienbroek 1993 <sup>25</sup> | Двойное слепое, плацебо-контролируемое РКИ, Голландия           | 4                     | Женщины старше 18 лет, с острым неосложненным циститом | дизурия, учащенное мочеиспускание, странгурия  | Симптомы пиелонефрита или осложненной ИМП, аллергия на исследуемые антибиотики, заболевания почек и печени, структурные патологии мочевыделительной системы, недавний прием иммунодепрессантов, прием антибиотиков за последние 2 недели, незнание голландского языка  | Фосфомицин (3 г per os, однократно)       | Нитрофурантоин (50 мг per os, 4 раза в день, 7 дней)   | 231 (116 vs 115)           | 4,9 и 42 дня после лечения   |
| Cortes, 1992 <sup>26</sup>       | Слепое РКИ, Испания   | 2                     | Женщины 16-75 лет, с острым неосложненным циститом     | Клинические симптомы инфекции мочеполовых путей  | Сопутствующие заболевания, беременность, лактация, патологии строения мочевыделительной системы, болезни печени, предшествующая антибактериальная терапия, гиперчувствительность на исследуемые антибиотики  | Фосфомицин (3 г per os, однократно)       | Пепимединовая кислота (400 мг per os, 2 раза в сутки, 5-7 дней) или Норфлоксацин (400 мг per os, 2 раза в сутки, 5-7 дней) | 106 (49 vs 36 vs 21)       | 3,7 и 28 дней после лечения  |

Таб. 1. Продолжение

| Автор год публикации                  | Дизайн исследования и место проведения                                   | Сумма баллов по Jadad | Исследуемая группа   | Критерии включения  | Критерии исключения   | Антибиотик, принимаемый изучаемой группой | Антибиотик, принимаемый группой сравнения   | Общее количество пациентов | Период наблюдения   |
|---------------------------------------|--|-----------------------|--|---|---|---|---|----------------------------|---|
| <b>НЕБЕРЕМЕННЫЕ ЖЕНЩИНЫ</b>           |  |                       |  |   |   |   |   |                            |   |
| de Jong, 1991 <sup>27</sup>           | Мультицентровое открытое РКИ, Франция                                    | 2                     | Женщины старше 16 лет, с неосложненной ИМП   | Типичные симптомы неосложненной инфекции мочеполовых путей и бактериурия >10 <sup>5</sup> КОЕ/мл  | Сниженная функция почек, структурные патологии мочевыделительной системы, нейрогенный мочевого пузыря, МКБ, опухоль, явления пиелонефрита (повышение температуры, озноб, боль в поясничной области) рецидивное течение ИМП (более 4 эпизодов за прошедший год), беременность, гиперчувствительность к исследуемым антибиотикам, хронические заболевания пищеварительного тракта   | Фосфомицин (3 г per os, однократно)       | Норфлоксацин (400 мг per os, 2 раза в сутки, 5 дней)                                  | 68 (38 vs 30)              | 3-4 дня, 25-30 дней после лечения                                 |
| Boerema, 1990 <sup>2</sup>            | Двойное слепое, плацебо-контролируемое РКИ, Голландия                    | 4                     | Женщины 16-50 лет, с острым неосложненным циститом                                     | Клинические симптомы (дизурия, учащенное мочеиспускание) пиурия и бактериурия >10 <sup>5</sup> КОЕ/мл   | Структурные и функциональные патологии мочевыделительной системы, беременность, лактация, сопутствующая инфекция, гиперчувствительность к исследуемым антибиотикам, прием антибиотиков за последнюю неделю до начала исследования   | Фосфомицин (3 г per os, однократно)       | Норфлоксацин (400 мг per os, 2 раза в сутки, 7 дней)                                  | 158 (79 vs 79)             | 2-3 дня, 8-9 дней и 6 недель после начала лечения                 |
| Crocchiolo, 1990 <sup>2</sup>         | Открытое РКИ, Италия   | 1                     | Женщины с острым неосложненным циститом  | Клинические симптомы (дизурия, учащенное мочеиспускание) цистита  | Гиперчувствительность к исследуемым антибиотикам, структурные и функциональные патологии мочевыделительной системы, прием антибиотиков за 3 дня до начала исследования  | Фосфомицин (3 г per os, однократно)       | Котримаксозол (960 мг, per os, 2 раза в сутки, 3 дня)                                 | 73 (38 vs 35)              | 5-10 и 25-30 дней после начала лечения                            |
| Harvard Davis, 1990 <sup>30</sup>     | Двойное слепое, РКИ  | 3                     | Женщины с острым неосложненным циститом  | Клинические симптомы (дизурия, учащенное мочеиспускание, боль над лобом) цистита  | Гиперчувствительность к исследуемым антибиотикам, беременность, структурные и функциональные патологии мочевыделительной системы (камни, предыдущие операции), сниженная функция почек, прием антибиотиков за 3 дня до начала исследования  | Фосфомицин (3 г per os, однократно)       | Триметоприм (200 мг per os, однократно)   | 51 (26 vs 25)              | 1 неделя и 6 недель   |
| Naber, 1990 <sup>31</sup>             | Мультицентровое слепое, РКИ, Германия                                    | 2                     | Женщины 18-75 лет, с острым неосложненным циститом                                     | Клинические симптомы неосложненного цистита   | Неспецифические   | Фосфомицин (3 г per os, однократно)       | Офлоксацин (200 мг per os, однократно) или Котримаксозол (1,92 г, per os, однократно) | 531 (266 vs 131 vs 134)    | 1 неделя и 4 недели   |
| Neu 1990 <sup>32</sup>                | Мультицентровое двойное слепое, РКИ, Голландия, Италия, Испания, Бельгия | 2                     | Женщины 18-65 лет, с острым неосложненным циститом                                     | Клинические симптомы неосложненного цистита, бактериурия >10 <sup>4</sup> КОЕ/мл, чувствительность к применяемым антибиотикам                               | Гиперчувствительность к исследуемым антибиотикам, беременность, лактация, структурные и функциональные патологии мочевыделительной системы, сниженная функция почек, сахарный диабет, явления пиелонефрита (повышение температуры, озноб, боль в поясничной области), прием антибиотиков за 3 дня до начала исследования, недавнее лечение инфекций, передающихся половым путем, прием антиконвульсивных и цитотоксических препаратов | Фосфомицин (3 г per os, однократно)       | Амоксициллин (3 г, per os, однократно)  | 158 (80 vs 78)             | 3-5 дней, 5-9 дней и 16-32 дня                                    |
| Reynaert, 1990 <sup>33</sup>          | РКИ, Бельгия   | 1                     | Женщины 15-75 лет, с острым неосложненным циститом (пациентки психиатрической клиники) | Клинические симптомы неосложненного цистита (дизурия, учащенное мочеиспускание) бактериурия (10 <sup>5</sup> КОЕ/мл)  | Сниженная функция почек и другие заболевания почек, гиперчувствительность к исследуемым антибиотикам, хроническая ИМП, заболевания печени, беременность   | Фосфомицин (3 г per os, однократно)       | Норфлоксацин (400 мг per os, 2 раза в сутки, 7 дней)                                  | 32 (16 vs 16)              | 5 и 10 дней и 35 дней vs 36 после начала лечения                  |
| Selvaggi, 1990 <sup>34</sup>          | Двойное слепое, РКИ, Италия  | 3                     | Женщины 12-75 лет, с острым неосложненным циститом                                     | Клинические симптомы неосложненного цистита (дизурия, учащенное мочеиспускание)   | Гиперчувствительность к исследуемым антибиотикам, осложненная ИМП, структурные и функциональные патологии мочевыделительной системы, возраст меньше 12 лет и старше 75 лет, беременность  | Фосфомицин (3 г per os, однократно)       | Норфлоксацин (800 мг per os, однократно)  | 89 (45 vs 44)              | 7 дней и 3 недели   |
| <b>НЕБЕРЕМЕННЫЕ ЖЕНЩИНЫ И МУЖЧИНЫ</b> |  |                       |  |   |   |   |   |                            |   |
| Caramalli, 1991 <sup>35</sup>         | Открытое РКИ, Италия   | 1                     | Пожилые мужчины и женщины, с острым или рецидивным циститом                            | Простые и осложненные варианты цистита (инфравезикальная обструкция, уретральный катетер, послеоперационный), >10 <sup>5</sup> КОЕ/мл в средней порции мочи | Не сообщалось   | Фосфомицин (3 г per os, однократно)       | Нетилмицин (5 мг/кг, однократно) или Амикацин (15 мг/кг, однократно)                  | 96 (20 vs 53 vs 23)        | 1 день, 7 дней, 15 дней и 30 дней, далее каждый месяц, 18 месяцев |



Таб. 1. Продолжение

| Автор год публикации                  | Дизайн исследования и место проведения | Сумма баллов по Jadad | Исследуемая группа   | Критерии включения   | Критерии исключения  | Антибиотик, принимаемый изучаемой группой | Антибиотик, принимаемый группой сравнения                     | Общее количество пациентов | Период наблюдения   |
|---------------------------------------|--|-----------------------|--|--|--|---|---|----------------------------|---|
| <b>НЕБЕРЕМЕННЫЕ ЖЕНЩИНЫ И МУЖЧИНЫ</b> |  |                       |  |  |  |   |   |                            |   |
| Cooper, 1990 <sup>36</sup>            | РКИ, Великобритания                    | 3                     | Взрослые мужчины и женщины с симптомами цистита                          | 10 <sup>5</sup> КОЕ/мл мочи  | Беременность, лактация, аллергия на пенициллины, возраст менее 16 лет, более 3 эпизодов за последний год.  | Фосфомицин (3 г per os, однократно)       | Амоксициллин (375 мг per os, трижды в сутки, 5 дней)          | 141 (72 vs 69)             | 5-10 дней и 4-6 недель после лечения                          |
| Ferraro, 1990 <sup>37</sup>           | Открытое РКИ, Италия                   | 1                     | Пожилые мужчины и женщины старше 50 лет, с острым неосложненным циститом | Клинические симптомы неосложненного цистита, бактериурия (>10 <sup>4</sup> КОЕ/мл), чувствительность к применяемым антибиотикам                        | Структурные и функциональные патологии мочевыделительной системы, инородные тела (катетеры, стенты), признаки пиелонефрита, простатита, сниженная функция почек, прием антибиотиков и иммуносупрессивных препаратов за неделю до начала исследования | Фосфомицин (3 г per os, однократно)       | Норфлоксацин (400 мг per os, 2 раза в сутки, 7 дней)          | 60 (30 vs 30)              | 3-5 дней и 25-35 дней после лечения                           |
| <b>БЕРЕМЕННЫЕ</b>                     |  |                       |  |  |  |   |   |                            |   |
| Estebanez, 2009 <sup>38</sup>         | Открытое РКИ, Испания                  | 3                     | Беременные женщины с асимптоматической бактериурией                      | 10 <sup>5</sup> КОЕ/мл мочи в двух последовательно взятых посевах, отсутствие симптомов цистита, лихорадки   | Симптоматическая ИМП, прием антибиотиков и за 14 дней до начала исследования, аллергия на пенициллин, невозможность осуществить наблюдение, структурные и функциональные патологии мочевыделительной системы, отказ от участия в исследовании        | Фосфомицин (3 г per os, однократно)       | Амоксициллин (625 мг per os, трижды в сутки, 7 дней)          | 131 (65 vs 66)             | 10-14 дней после лечения и каждый месяц до конца беременности |
| Bayrak, 2007 <sup>39</sup>            | РКИ, Турция                            | 3                     | Беременные женщины (2 триместр) с асимптоматической бактериурией         | 10 <sup>5</sup> КОЕ/мл мочи в двух последовательно взятых посевах, отсутствие симптомов цистита  | Структурные и функциональные патологии мочевыделительной системы, лейкоцитоз, лихорадка, операции на органах мочевыделительной системы   | Фосфомицин (3 г per os, однократно)       | Цефотаксим (250 мг per os, 2 раза в сутки, 5 дней)            | 90 (45 vs 45)              | 1 неделя после лечения  |
| Krcmery, 2001 <sup>40</sup>           | Мультицентровое РКИ, Словакия          | 1                     | Беременные женщины старше 18 лет, с острым циститом                      | Клинические симптомы (дизурия, учащенное мочеиспускание) пиурия (более 10 лейкоцитов/мл) и бактериурия (>10 <sup>5</sup> КОЕ/мл) в средней порции мочи | Явления пиелонефрита (лихорадка, озноб, боль в поясничной области), асимптоматическая бактериурия, гиперчувствительность к исследуемым антибиотикам, структурные и функциональные патологии мочевыделительной системы                                | Фосфомицин (3 г per os, однократно)       | Цефтибутен (400 мг per os, 1 раз в сутки, 3 дня)              | 41 (21 vs 20)              | 7-10 дней, 28-42 дня  |
| Zinner 1990 <sup>41</sup>             | Мультицентровое РКИ, Италия            | 1                     | Беременные женщины с симптоматической бактериурией                       | 10 <sup>5</sup> КОЕ/мл мочи в двух последовательно взятых посевах  | Структурные и функциональные патологии мочевыделительной системы, аллергия на исследуемые антибиотики, хронические заболевания пищеварительного тракта   | Фосфомицин (3 г per os, однократно)       | Пепимединовая кислота (400 мг per os, 2 раза в сутки, 7 дней) | 291 (153 vs 138)           | 3-5 дней, 10-15 дней и 25-30 дней после лечения               |
| Thoumsin, 1990 <sup>42</sup>          | РКИ, Бельгия                           | 1                     | Беременные женщины с асимптоматической бактериурией                      | 10 <sup>5</sup> КОЕ/мл мочи, отсутствие симптомов цистита, лихорадки   | Не сообщалось  | Фосфомицин (3 г per os, однократно)       | Нитрофурантоин (100 мг per os, 7 дней)                        | 23 (13 vs 10)              | 16 дней после лечения и каждый месяц до конца беременности    |
| <b>ПЕДИАТРИЯ</b>                      |  |                       |  |  |  |   |   |                            |   |
| Principi, 1990 <sup>43</sup>          | РКИ, Италия                            | 1                     | Дети от 1 месяца до 16 лет, с острым неосложненным циститом              | 10 <sup>5</sup> КОЕ/мл мочи в двух последовательно взятых посевах, отсутствие симптомов цистита, лихорадки, СОЭ < 25 мм/час, уровень СРБ < 20 нг/мл    | Почечная недостаточность   | Фосфомицин (3 г per os, однократно)       | Нетилмицин (5 мг/кг, однократно)                              | 135 (71 vs 64)             | 5-4 дня, 10-15 дней и 30 дней после лечения                   |
| Careddu, 1987 <sup>44</sup>           | РКИ, Италия                            | 1                     | Дети от 1 месяца до 14 лет, с острым неосложненным и рецидивным циститом | 10 <sup>5</sup> КОЕ/мл мочи в двух последовательно взятых посевах  | Не определены  | Фосфомицин (3 г per os, однократно)       | Пепимединовая кислота (400 мг per os, 2 раза в сутки, 7 дней) | 51 (24 vs 27)              | 4 дня после лечения и каждую неделю в течение месяца          |
| Varese, 1987 <sup>45</sup>            | Мультицентровое РКИ, Италия            | 1                     | Дети от 6 месяцев до 14 лет, с острым неосложненным циститом             | Не сообщалось  | Не сообщалось  | Фосфомицин (3 г per os, однократно)       | Нетилмицин (5 мг/кг, однократно)                              | 74 (39 vs 35)              | 5,7 дней и 30 дней после лечения                              |

## ГЛАВНЫЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ

27 работ представлены в таб. 1. 8 из 27 исследований были двойными слепыми РКИ [19, 21, 23, 25, 28, 30, 32, 34], а 2 работы были слепыми исследованиями [26, 31]. Остальные работы имели открытый дизайн исследования. Все слепые исследования были включены в подгруппу работ, изучавших небеременных женщин. 8 исследований были мультицентровыми РКИ [21, 22, 27, 31, 32, 40, 41, 45]. 10 работ получили более 2 баллов по шкале Jadad [21-23, 27, 31, 32, 40, 41, 45]. 16 из 27 исследований включали только небеременных женщин [19-34]. В большинстве случаев это были взрослые женщины. Однако 7 исследований включало также и подростков [21, 24, 26-28, 33, 34]. В 3 исследования включались небеременные женщины, а также мужчины с острой и хронической ИМП [35], с симптомами, подозрительными на ИМП [36], а также циститом [37]. В двух из этих 3-х исследований были включены пожилые люди [35, 37]. Пять исследований включали беременных женщин [38-42]. Три из 5-и исследований включали беременных женщин с бессимптомной бактериурией [38, 39, 42], в одно исследование вошли беременные женщины с острым циститом 40. В оставшееся исследование вошли беременные женщины с клинически проявляющей себя и бессимптомной бактериурией [41]. Оставшиеся три работы включали детей с ИМП [43-45]. Возраст детей варьировал от 1 месяца до 16 лет. Подавляющее большинство пациентов проходили лечение амбулаторно.

Во всех исследованиях, в которые вошли небеременные женщины, пациенты получали 3 грамма фосфомицина однократно. В 9-и исследованиях проводилось сравнение эффективности с фторхинолонами. В 4-х из 9-и исследований проводилось сравнение с норфлоксацином [27, 28, 33, 34]. В 2-х исследованиях сравнение проводилось с ципрофлоксацином [19, 20]. Также проводилось сравнение с офлоксацином [31], пепфлоксацином [23], пипемидиновой кислотой [26], триметопримом [22, 30], котримаксозолом [29], пенициллинами (цефалексин [24] и амоксициллин [32], соответственно), а также нитрофурантоином [21, 25].

В подгруппе исследований, включавших небеременных женщин, а так-

же мужчин, сравнение фосфомицина проводилось с норфлоксацином [37], амикацином [35], амоксициллином [36]. В подгруппе исследований, включавших беременных женщин, сравнение фосфомицина проводилось с амоксиклавом [38, 39], цефтибутеном [40], пипемидиновой кислотой [41], нитрофурантоином [42]. В исследованиях, в которые включались дети, фосфомицин сравнивался с нетилмицином [43, 45] и пиперамидиновой кислотой [44].

В 5 из 27 исследований однократное применение фосфомицина сравнивалось с однократным приемом пепфлоксацина [23], офлоксацина [31], норфлоксацина [34], триметоприма [30] и амикацина [35]. В остальных исследованиях длительность приема сравниваемого с фосфомицином антибиотика была более продолжительной, и составляла от 3-х до 7-и дней.

В подгруппе исследований, в которые входили небеременные женщины, не было обнаружено различий в достижении клинического излечения между фосфомицином и другими антибактериальными препаратами. Во всех исследованиях после завершения курса антибактериальной терапии в обеих группах происходило либо исчезновение симптомов, либо их уменьшение. Лишь в одном исследовании было продемонстрировано превосходство фосфомицина над триметопримом [30]. Также не было обнаружено различий при проведении совокупного анализа эффективности сравниваемых с фосфомицином антибиотиков (10 РКИ, 1657 пациентов, RR = 1.00, 95% CI = 0.96 - 1.03) [19, 21, 25, 26, 28-31, 33].

Не было обнаружено различий между фосфомицином и другими антибактериальными препаратами в эффективности эрадикации возбудителя, как при сравнении с каждым антибиотиком, так и при проведении совокупного анализа (12 РКИ, 1602 пациентов, RR = 1.02, 95% CI = 0.97 - 1.07) [19, 21-24, 26-31, 33]. Более подробная информация представлена в таб. 2.

Аналогичные данные были получены при оценке рецидива заболевания (8 РКИ, 828 пациентов, RR = 0.84, 95% CI = 0.50 - 1.39) [22-24, 26, 28, 30, 31, 33], а также наличия реинфекции (7 РКИ, 748 пациентов, RR = 1.26, 95% CI = 0.77 - 2.02) [22, 23, 26, 28, 30, 31, 33].

Не было обнаружено различий в клинической эффективности фосфо-

мицина и других антибактериальных препаратов в подгруппе исследований, включавших как небеременных женщин, так и мужчин (3 РКИ, 286 пациентов, RR = 0.98, 95% CI = 0.87 - 1.11) [35-37]. Также не было выявлено отличий в оценке эффективности эрадикации возбудителя (3 РКИ, 218 пациентов, RR = 1.01, 95% CI = 0.88 - 1.17) [35-37]. К сожалению, в представленных исследованиях недостаточно данных для оценки частоты возникновения рецидива заболевания и реинфекции возбудителя.

В подгруппе исследований, в которые вошли беременные женщины, нам удалось оценить только эффективность эрадикации возбудителя цистита. Статистически значимых различий между фосфомицином и другими антибактериальными препаратами обнаружить не удалось (4 РКИ, 505 пациентов, RR = 1.00, 95% CI = 0.96 - 1.05) [38, 39, 41, 42]. Аналогичная ситуация сложилась при анализе подгруппы исследований, в которые вошли дети. Эффективность эрадикации возбудителя фосфомицина и других антибиотиков оказалась приблизительно одинаковой: 2 РКИ, 209 пациентов, RR = 0.98, 95% CI = 0.92 - 1.05) [43, 45].

Сенситивный анализ исследований показал отсутствие различий в эффективности эрадикации возбудителя между исследованиями, в которых однократный прием фосфомицина сравнивался с однократным приемом другого антибиотика (7 РКИ, 964 пациента, RR = 0.98, 95% CI = 0.91 - 1.05) [23, 30-32, 35, 43, 45], и с исследованиями, в которых сравниваемый антибактериальный препарат назначался более длительным курсом (15 РКИ, 1728 пациентов, RR = 1.02, 95% CI = 0.99 - 1.05, p = 0.1) [19, 21-22, 24, 26-29, 33, 36-39, 41, 42].

Слепой дизайн был только у исследований, в которые вошли небеременные женщины. Остальные подгруппы исследований имели открытый дизайн. Однако различий в эффективности клинического излечения между двойными слепыми и слепыми исследованиями обнаружено не было (5 РКИ, 918 пациентов, RR = 1.01, 95% CI = 0.98 - 1.05) [19, 21, 25, 28, 30] и 4 РКИ, 707 пациентов, RR = 0.99, 95% CI = 0.96 - 1.03) [24, 26, 29, 31], соответственно, p = 0.41). Также не было обнаружено различий в эффективности эрадикации

Таб. 2. Микробиологическая эрадикация микроорганизмов у небеременных женщин при лечении фосфомицином в сравнении с другими антибактериальными препаратами

| Исследование или подгруппа  | Фосфомицин явления (число)/всего |     | Сравнимый препарат явления (число)/всего |     | Вес %        | Допустимые значения      | Допустимые значения |  |
|---|----------------------------------|-----|--|-----|--------------|--------------------------|---------------------|--|
| <b>1.3.1 Фосфомицин vs хинолоны</b>   |                                  |     |  |     |              |                          |                     |  |
| Naber 1990  | 135                              | 194 | 92                                       | 107 | 4.9%         | 0.81 [0.72, 0.91]        |                     |  |
| Boerema 1990  | 51                               | 57  | 48                                       | 50  | 5.5%         | 0.93 [0.84, 1.04]        |                     |  |
| Raynaert 1990   | 14                               | 16  | 14                                       | 16  | 1.7%         | 1.00 [0.77, 1.30]        |                     |  |
| De Jong 1991  | 31                               | 33  | 26                                       | 30  | 3.4%         | 1.08 [0.92, 1.28]        |                     |  |
| Cortes 1992   | 25                               | 25  | 36                                       | 40  | 4.9%         | 1.10 [0.98, 1.24]        |                     |  |
| Richaud 1995  | 26                               | 29  | 25                                       | 28  | 3.1%         | 1.00 [0.84, 1.20]        |                     |  |
| Bozkurt 2008  | 47                               | 50  | 48                                       | 50  | 6.2%         | 0.98 [0.89, 1.07]        |                     |  |
| <b>Подитог (95% CI)</b>   | <b>404</b>                       |     | <b>321</b>                               |     | <b>29.7%</b> | <b>0.98 [0.89, 1.07]</b> |                     |  |
| Всего явлений:  | 329                              |     | 289                                      |     |              |                          |                     |  |
| Гетерогенность: $\tau^2=0.01$ ; $\chi^2=18.29$ , $df=6$ ( $P=0.006$ ); $I^2=67\%$<br>Тест на общую эффективность: $Z=0.52$ ( $P=0.60$ ) |                                  |     |  |     |              |                          |                     |  |
| <b>1.3.2 Фосфомицин vs триметоприм</b>  |                                  |     |  |     |              |                          |                     |  |
| Harvard Davis 1990  | 17                               | 22  | 12                                       | 22  | 0.7%         | 1.42 [0.91, 2.21]        |                     |  |
| Minassian 1998  | 147                              | 177 | 70                                       | 84  | 5.0%         | 1.00 [0.89, 1.12]        |                     |  |
| <b>Подитог (95% CI)</b>   | <b>199</b>                       |     | <b>106</b>                               |     | <b>5.7%</b>  | <b>1.12 [0.80, 1.56]</b> |                     |  |
| Total events  | 164                              |     | 82                                       |     |              |                          |                     |  |
| Гетерогенность: $\tau^2=0.04$ ; $\chi^2=2.43$ , $df=1$ ( $P=0.12$ ); $I^2=59\%$<br>Тест на общую эффективность: $Z=0.64$ ( $P=0.52$ )   |                                  |     |  |     |              |                          |                     |  |
| <b>1.3.3 Фосфомицин vs триметоприм-сульфаметоксазол</b>   |                                  |     |  |     |              |                          |                     |  |
| Naber 1990  | 135                              | 194 | 73                                       | 99  | 3.8%         | 0.94 [0.81, 1.10]        |                     |  |
| Crocchiolo 1990   | 19                               | 19  | 15                                       | 17  | 2.6%         | 1.13 [0.93, 1.38]        |                     |  |
| <b>Подитог (95% CI)</b>   | <b>213</b>                       |     | <b>116</b>                               |     | <b>6.5%</b>  | <b>1.02 [0.84, 1.24]</b> |                     |  |
| Всего явлений:  | 154                              |     | 88                                       |     |              |                          |                     |  |
| Гетерогенность: $\tau^2=0.01$ ; $\chi^2=2.44$ , $df=1$ ( $P=0.12$ ); $I^2=59\%$<br>Тест на общую эффективность: $Z=0.23$ ( $P=0.82$ )   |                                  |     |  |     |              |                          |                     |  |
| <b>1.3.4 Фосфомицин vs бета-лактамы</b>   |                                  |     |  |     |              |                          |                     |  |
| Elhanan 1994  | 53                               | 58  | 45                                       | 54  | 4.0%         | 1.10 [0.95, 1.27]        |                     |  |
| <b>Подитог (95% CI)</b>   | <b>58</b>                        |     | <b>54</b>                                |     | <b>4.0%</b>  | <b>1.10 [0.95, 1.27]</b> |                     |  |
| Всего явлений:  | 53                               |     | 45                                       |     |              |                          |                     |  |
| Гетерогенность: неприменимо<br>Тест на общую эффективность: $Z=1.26$ ( $P=0.21$ )   |                                  |     |  |     |              |                          |                     |  |
| <b>1.3.5 Фосфомицин vs нитрофурантоин</b>   |                                  |     |  |     |              |                          |                     |  |
| Stein 1999  | 146                              | 168 | 127                                      | 157 | 5.9%         | 1.07 [0.98, 1.18]        |                     |  |
| <b>Подитог (95% CI)</b>   | <b>168</b>                       |     | <b>157</b>                               |     | <b>5.9%</b>  | <b>1.07 [0.98, 1.18]</b> |                     |  |
| Всего явлений:  | 146                              |     | 127                                      |     |              |                          |                     |  |
| Гетерогенность: неприменимо<br>Тест на общую эффективность: $Z=1.46$ ( $P=0.14$ )   |                                  |     |  |     |              |                          |                     |  |
| <b>1.3.6 Фосфомицин vs другие антибиотики</b>   |                                  |     |  |     |              |                          |                     |  |
| Raynaert 1990   | 14                               | 16  | 14                                       | 16  | 1.7%         | 1.00 [0.77, 1.30]        |                     |  |
| Boerema 1990  | 51                               | 57  | 48                                       | 50  | 5.5%         | 0.93 [0.84, 1.04]        |                     |  |
| Naber 1990  | 135                              | 194 | 165                                      | 206 | 5.1%         | 0.87 [0.77, 0.97]        |                     |  |
| Crocchiolo 1990   | 19                               | 19  | 15                                       | 17  | 2.6%         | 1.13 [0.93, 1.38]        |                     |  |
| Harvard Davis 1990  | 17                               | 22  | 12                                       | 22  | 0.7%         | 1.42 [0.91, 2.21]        |                     |  |
| De Jong 1991  | 31                               | 33  | 26                                       | 30  | 3.4%         | 1.08 [0.92, 1.28]        |                     |  |
| Cortes 1992   | 25                               | 25  | 36                                       | 40  | 4.9%         | 1.10 [0.98, 1.24]        |                     |  |
| Elhanan 1994  | 53                               | 58  | 45                                       | 54  | 4.0%         | 1.10 [0.95, 1.27]        |                     |  |
| Richaud 1995  | 26                               | 29  | 25                                       | 28  | 3.1%         | 1.00 [0.84, 1.20]        |                     |  |
| Minassian 1998  | 147                              | 177 | 70                                       | 84  | 5.0%         | 1.00 [0.89, 1.12]        |                     |  |
| Stein 1999  | 146                              | 168 | 127                                      | 157 | 5.9%         | 1.07 [0.98, 1.18]        |                     |  |
| Bozkurt 2008  | 47                               | 50  | 48                                       | 50  | 6.2%         | 0.98 [0.89, 1.07]        |                     |  |
| <b>Подитог (95% CI)</b>   | <b>848</b>                       |     | <b>754</b>                               |     | <b>48.2%</b> | <b>1.02 [0.97, 1.07]</b> |                     |  |
| Всего явлений:  | 711                              |     | 631                                      |     |              |                          |                     |  |
| Гетерогенность: $\tau^2=0.00$ ; $\chi^2=18.59$ , $df=11$ ( $P=0.07$ ); $I^2=41\%$<br>Тест на общую эффективность: $Z=0.64$ ( $P=0.52$ ) |                                  |     |  |     |              |                          |                     |  |



Таб. 3. Анализ чувствительности в аспекте эрадикации микроорганизмов в двойных слепых/открытых исследованиях у небеременных женщин, получавших терапию фосфомицином по сравнению с другими антибактериальными препаратами

| Исследование или подгруппа  | Фосфомицин явления (число)/всего |     | Сравниваемый препарат явления (число)/всего |     | Вес %         | Допустимые значения      | Допустимые значения |
|---|----------------------------------|-----|---|-----|---------------|--------------------------|---------------------|
| <b>1.2.1 Двойные слепые исследования</b>  |                                  |     |   |     |               |                          |                     |
| Harvard Davis 1990  | 17                               | 22  | 12  | 22  | 1.2%          | 1.42 [0.91, 2.21]        | 1990                |
| Boerema 1990  | 51                               | 57  | 48  | 50  | 11.4%         | 0.93 [0.84, 1.04]        | 1990                |
| Richaud 1995  | 26                               | 29  | 25  | 28  | 5.9%          | 1.00 [0.84, 1.20]        | 1995                |
| Stein 1999  | 146                              | 168 | 127   | 157 | 12.5%         | 1.07 [0.98, 1.18]        | 1999                |
| Bozkurt 2008  | 47                               | 50  | 48  | 50  | 13.2%         | 0.98 [0.89, 1.07]        | 2008                |
| <b>Подитог (95% CI)</b>   | <b>326</b>                       |     | <b>307</b>                                  |     | <b>44.3%</b>  | <b>1.01 [0.93, 1.10]</b> |                     |
| Всего явлений:  | 287                              |     | 260   |     |               |                          |                     |
| Гетерогенность: $\tau^2=0.00$ ; $\chi^2=8.20$ , $df = 4$ ( $P = 0.08$ ); $I^2=51\%$   |                                  |     |   |     |               |                          |                     |
| Тест на общую эффективность: $Z = 0.18$ ( $P = 0.86$ )                                |                                  |     |   |     |               |                          |                     |
| <b>1.2.2 Открытые исследования</b>  |                                  |     |   |     |               |                          |                     |
| Naber 1990  | 135                              | 194 | 165   | 206 | 10.4%         | 0.87 [0.77, 0.97]        | 1990                |
| Raynaert 1990   | 14                               | 16  | 14  | 16  | 3.2%          | 1.00 [0.77, 1.30]        | 1990                |
| Crocchiolo 1990   | 19                               | 19  | 15  | 17  | 5.0%          | 1.13 [0.93, 1.38]        | 1990                |
| De Jong 1991  | 31                               | 33  | 36  | 40  | 8.7%          | 1.04 [0.91, 1.19]        | 1991                |
| Cortes 1992   | 25                               | 25  | 36  | 40  | 10.0%         | 1.10 [0.98, 1.24]        | 1992                |
| Elhanan 1994  | 53                               | 58  | 45  | 54  | 8.1%          | 1.10 [0.95, 1.27]        | 1994                |
| Minassian 1998  | 147                              | 177 | 70  | 84  | 10.3%         | 1.00 [0.89, 1.12]        | 1998                |
| <b>Подитог (95% CI)</b>   | <b>522</b>                       |     | <b>457</b>                                  |     | <b>55.7%</b>  | <b>1.02 [0.94, 1.11]</b> |                     |
| Всего явлений:  | 424                              |     | 381   |     |               |                          |                     |
| Гетерогенность: $\tau^2=0.01$ ; $\chi^2=13.90$ , $df = 6$ ( $P = 0.03$ ); $I^2=57\%$  |                                  |     |   |     |               |                          |                     |
| Тест на общую эффективность: $Z = 0.58$ ( $P = 0.56$ )                                |                                  |     |   |     |               |                          |                     |
| <b>Подитог (95% CI)</b>   | <b>848</b>                       |     | <b>764</b>                                  |     | <b>100.0%</b> | <b>1.01 [0.96, 1.07]</b> |                     |
| Всего явлений:  | 711                              |     | 641   |     |               |                          |                     |
| Гетерогенность: $\tau^2=0.00$ ; $\chi^2=18.13$ , $df = 11$ ( $P = 0.08$ ); $I^2=39\%$ |                                  |     |   |     |               |                          |                     |
| Тест на общую эффективность: $Z = 0.57$ ( $P = 0.57$ )                                |                                  |     |   |     |               |                          |                     |

возбудителя (5 РКИ, 633 пациента, RR = 1.01, 95% CI = 0.93 – 1.10 [19, 21, 23, 28, 30] и 7 РКИ, 979 пациентов, RR = 1.02, 95% CI = 0.94 – 1.11 [22, 24, 26, 27, 29, 31, 33],  $p = 0.7$ ). Графическое отображение результатов представлено в таб. 3.

Не было обнаружено различий в частоте встречаемости побочных эффектов у пациентов, получавших фосфомицин, и пациентов, принимавших другие антибиотики (13 РКИ, 2388 пациентов, RR = 1.25, 95% CI = 0.83 – 1.88) [19, 21–29, 31–33]. В 11 из 13 РКИ (всего 1428 пациентов) не было отмечено случаев отмены препарата из-за развития побочных эффектов. В оставшихся двух исследованиях пациенты принимали либо фосфомицин, либо нитрофурантоин.

Различий в частоте встречаемости побочных эффектов обнаружено не было (2 РКИ, 980 пациентов, RR = 2.01, 95% CI = 0.05 – 80.21) [21, 25].

Также не было обнаружено различий в частоте встречаемости побочных эффектов и эпизодов отмены препарата на фоне развития побочных эффектов в исследованиях, включавших небеременных женщин и мужчин (3 РКИ, 297 пациентов, RR = 0.76, 95% CI = 0.29 – 1.96 [35–37] и 3 РСТ, 297 пациентов, RR = 0.33, 95% CI = 0.03 – 3.08) [35–37].

Побочные эффекты наблюдались значительно реже в группе беременных женщин, получавших фосфомицин, по сравнению с другими антибактериальными препаратами (4 РКИ, 507 пациентов, RR = 0.35, 95% CI = 0.12 – 0.97) [38, 39, 41, 42]. Также не сообщалось об отмене препаратов из-за развития побочных эффектов [38, 39, 41]. Более подробно данная информация представлена в таб. 4.

В двух исследованиях, в которые включались дети, также не сообщалось

о развитии побочных эффектов [44, 45]. В трех исследованиях не сообщалось об эпизодах отмены препарата ввиду развития побочных эффектов [43–45].

**ОБСУЖДЕНИЕ**

Одним из главных выводов нашего мета-анализа является то, что эффективность однократного приема фосфомицина и других распространенных антибактериальных препаратов приблизительно одинакова. Этот вывод справедлив как для небеременных женщин, так и для женщин и мужчин старшей возрастной группы, страдающих циститом. Также схожая ситуация наблюдается в отношении эрадикации возбудителя цистита, причем эффективность одинакова не только у небеременных женщин, людей старшей возрастной группы, но и у

беременных женщин и детей. Фосфомицин одинаково безопасен в применении, как и другие антибактериальные препараты. Тем не менее, побочные реакции у беременных женщин отмечаются реже именно при использовании фосфомицина. Отмена препарата из-за развития побочных эффектов сообщалась только в 4-х из 27-и РКИ [21, 25, 36, 37].

Предыдущий мета-анализ и руководство по лечению цистита основывались на анализе всего 3 исследований. В одном исследовании сообщалось о том, что эрадикация возбудителя при однократном приеме фосфомицина хуже, чем 5-дневный курс лечения пипемидовой кислотой. В то время как в двух других исследованиях было показано, что разницы между однократным приемом фосфомицина и 5-дневным курсом норфлоксацина обнаружено не было. При этом в одной работе было показано, что прием фосфомицина сопровождался более частым развитием побочных эффектов [10]. В настоящий мета-анализ включено 27 исследований, которые вносят ясность в вопрос об эффективности и безопасности применения фосфомицина в лечении цистита.

Фосфомицин - это антибиотик широкого спектра действия, фармакокинетические и фармакодинамические свойства которого обуславливают его эффективность в лечении ИМП. В частности, при однократном пероральном приеме 3 г фосфомицина триметоприм, пиковая концентрация препарата (бактерицидная для большинства наиболее распространенных уропатогенов) достигается через 4 часа и сохраняется в течение 48 часов [3, 8, 9]. Кроме того, в опытах *in vitro* было показано, что в комбинации с фторхинолонами, фосфомицин обладает выраженным антимикробным действием

в отношении биофильмов *P. aeruginosa*, которые часто осложняют течение ИМП [9, 46, 47]. Фосфомицин, одиночно или в сочетании с N-ацетилцистеином, снижает жизнеспособность бактерий в сессильной фазе, а также разрушает формирующиеся биофильмы уропатогенных штаммов *E. Coli* [48].

Целью антибактериальной терапии неосложненной инфекции мочевых путей является устранение симптомов, эрадикация возбудителя и предотвращение рецидива и реинфекции. В настоящее время для лечения неосложненной инфекции мочевых путей применяются 3-дневный курс приема ко-тримаксозола или 5-дневный курс фторхинолонов. Однако, за последнее время возросло число работ, указывающих на рост резистентности уропатогенов к данным антибактериальным препаратам [5, 49].

Режим однократного приема антибактериального препарата обладает рядом неоспоримых преимуществ. Это наиболее удобно для пациента. Снижается стоимость лечения, а также уменьшается вероятность развития побочных эффектов по сравнению с более длительным приемом антибиотиков. С другой стороны, возникают вопросы о возможном риске недостаточной эрадикации возбудителя и, соответственно, риске рецидива заболевания или реинфекции. Однако проведенный мета-анализ показал, что однократный прием фосфомицина не уступает в эффективности более продолжительным курсам приема других антибактериальных препаратов. Также весьма вероятным представляется тот факт, что кратковременное назначение антибактериального препарата может привести к резистентности микробных агентов. Данный вопрос был затронут в 5 РКИ, включенных в наш обзор [20, 22, 28, 31, 44], которые показали отсутствие роста резистентно-

сти бактерий к фосфомицину.

Применение фосфомицина одинаково безопасно в лечении неосложненной ИМП у небеременных женщин, людей пожилого возраста, а также детей. При этом частота развития побочных эффектов соответствовала таковой у антибиотиков других групп. Необходимо отметить, что фосфомицин вызывал меньше побочных реакции при лечении цистита у беременных женщин по сравнению с другими антибиотиками. Таким образом, его можно рекомендовать как альтернативу бета-лактамазным антибиотикам, сульфаметоксазолу и фторхинолонам при лечении ИМП у беременных. Кроме того, при лечении бессимптомной бактериурии у беременных фосфомицин вызывает меньшее число побочных эффектов со стороны плода, таких как преждевременные роды и низкий вес [15, 50]. Следует сказать, что фармакокинетические свойства фосфомицина одинаковы как у небеременных женщин, так и беременных [21]. Таким образом, все вышеперечисленные данные позволяют рекомендовать фосфомицин в лечении цистита и бессимптомной бактериурии у беременных.

Фосфомицин также играет важную роль в лечении ИМП у детей, в особенности после запрета использования фторхинолонов. Кроме того, у детей с ИМП, сопровождающейся подъемом температуры, возможно применение кратковременного курса внутривенного введения фосфомицина.

Выполненный мета-анализ обладает рядом методологических ограничений, которые необходимо учитывать. Прежде всего, во включенных в обзор исследованиях зачастую сильно различаются сравниваемые антибактериальные препараты, используемые схемы назначения, а также характеристики

Таб. 4. Побочные эффекты у беременных с бессимптомной бактериурией, которых лечили фосфомицином в сравнении с другими антибиотиками

| Исследование или подгруппа  | Фосфомицин явления (число)/всего |     | Сравниваемый препарат явления (число)/всего |     | Вес %  | Допустимые значения | Допустимые значения |
|---|----------------------------------|-----|---|-----|--------|---------------------|---------------------|
| Zinner, 1990  | 14                               | 153 | 20  | 138 | 54.9%  | 0.63 [0.33, 1.20]   | 1990                |
| Thoumsin et al, 1990  | 0                                | 13  | 3   | 10  | 11.0%  | 0.11 [0.01, 1.95]   | 1990                |
| Bayrak et al, 2005  | 1                                | 44  | 2   | 40  | 15.0%  | 0.45 [0.04, 4.82]   | 2005                |
| Estebanez et al, 2009   | 1                                | 53  | 11  | 56  | 19.1%  | 0.10 [0.01, 0.72]   | 2009                |
| <b>Подитог (95% CI)</b>   | 263                              |     | 244   |     | 100.0% | 0.35 [0.12, 0.97]   |                     |
| Всего явлений:  | 16                               |     | 36  |     |        |                     |                     |
| Гетерогенность: $\tau^2=0.40$ ; $\chi^2=4.47$ , $df = 3$ ( $P = 0.22$ ); $I^2=33\%$ |                                  |     |   |     |        |                     |                     |
| Тест на общую эффективность: $Z = 2.01$ ( $P = 0.04$ )                              |                                  |     |   |     |        |                     |                     |

# 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**  
1908

**000 «Замбон Фарма»**

119002, Москва, Глазовский пер., д. 7, офис 17  
Тел. (495) 933-38-30 (32), факс 933-38-31



исследуемых групп.

Большинство работ концентрировало свое внимание прежде всего на эрадикации возбудителя как на главном результате лечения. Кроме того, существенная часть работ опубликована достаточно давно - в период с 1987 по 1999 гг. Это затрудняет экстраполяцию результатов данных исследований на нынешнюю клиническую практику. Тем не менее, современные исследования показывают, что фосфомицин по-прежнему обладает высоким уровнем чувствительности к подавляющему большин-

ству уропатогенов [52], в том числе к бактериям, продуцирующим бета-лактамазы расширенного спектра [53].

На конечный результат оказывает влияние регламент сообщения о побочных эффектах препарата. Несмотря на то, что очень сложно прийти к какому бы то ни было единому плану, общая тенденция обзора, заключающаяся в том, что побочные эффекты от приема фосфомицина достаточно редки, соответствует современным пост-маркетинговым исследованиям [54, 55]. В дополнение ко всему, большинство

работ обладало открытым дизайном и, соответственно, имело низкий уровень по шкале Jadad. Однако проведенный нами сенситивный анализ не выявил существенных различий между слепыми исследованиями и открытыми.

В заключение необходимо отметить, что в настоящее время, на фоне возросшего внимания к проблеме роста резистентности бактерий к антибиотикам, фосфомицин играет важную роль в лечении цистита не только у небеременных женщин, но и у беременных женщин, а также у по-

**Ключевые слова:** *фосфомицина трометамол, микробиологическая эрадикация, беременность, безопасность.*

**Key words:** *fosfomycin tromethamine, microbiological eradication, pregnancy, safety.*

## ЛИТЕРАТУРА

1. Foxman B, Barlow R, D'Arcy H et al. Urinary tract infection: self-reported incidence and associated costs. *Ann Epidemiol*2000;10: 509 – 15.
2. Nickel JC, Lee JC, Grantmyre J et al. Natural history of urinary tract infection in a primary care environment in Canada. *Can J Urol*2005;12: 2728 – 37.
3. Reeves DS. Fosfomycin trometamol. *J Antimicrob Chemother*1994;34: 853 – 8.
4. Gupta K. Emerging antibiotic resistance in urinary tract pathogens. *Infect Dis Clin North Am*2003;17: 243 – 59.
5. Gagliotti C, Buttazzi R, Sforza S et al. Resistance to fluoroquinolones and treatment failure/short-term relapse of community-acquired urinary tract infections caused by *Escherichia coli*. *J Infect* 2008;57: 179 – 84.
6. Ho PL, Wong RC, Yip K et al. Antimicrobial resistance in *Escherichia coli* outpatient urinary isolates from women: emerging multidrug resistance phenotypes. *Diagn Microbiol Infect Dis*2007;59: 439 – 45.
7. Zahar JR, Lortholary O, Martin C et al. Addressing the challenge of extended-spectrum-lactamases. *Curr Opin Investig Drugs*2009;10: 172 – 80.
8. Patel SS, Balfour JA, Bryson HM. Fosfomycin tromethamine: a review of its antibacterial activity, pharmacokinetic properties and therapeutic efficacy as a single-dose oral treatment for acute uncomplicated lower urinary tract infections. *Drugs*1997; 53: 637 – 56.
9. Roussos N, Karageorgopoulos DE, Samonis G et al. Clinical significance of the pharmacokinetic and pharmacodynamic characteristics of fosfomycin for the treatment of patients with systemic infections. *Int J Antimicrob Agents* 2009; 34: 506 – 15.
10. Warren JW, Abrutyn E, Hebel J et al. Guidelines for antimicrobial treatment of uncomplicated acute bacterial cystitis and acute pyelonephritis in women. *Infectious Diseases Society of America (IDSA). Clin Infect Dis*1999;29: 745 – 58.
11. Falagas ME, Giannopoulou KP, Kokolakis GN et al. Fosfomycin: use beyond urinary tract and gastrointestinal infections. *Clin Infect Dis* 2008;46: 1069 – 77.
12. Falagas ME, Kanellopoulou MD, Karageorgopoulos DE et al. Antimicrobial susceptibility of multidrug-resistant Gram negative bacteria to fosfomycin. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*2008;27: 439 – 43.
13. Falagas ME, Kastoris AC, Karageorgopoulos DE et al. Fosfomycin for the treatment of infections caused by multidrug-resistant non-fermenting Gram-negative bacilli: a systematic review of Systematic review 1875 JAC by guest on October 6, 2012 <http://jac.oxfordjournals.org/> Downloaded from microbiological, animal and clinical studies. *Int J Antimicrob Agents*2009; 34: 111 – 20.
14. Falagas ME, Roussos N, Gkegkes I et al. Fosfomycin for the treatment of infections caused by Gram-positive cocci with advanced antimicrobial drug resistance: a review of microbiological, animal and clinical studies. *Expert Opin Investig Drugs*2009;18: 921 – 44.
15. Nicolle LE, Bradley S, Colgan R et al. Infectious Diseases Society of America guidelines for the diagnosis and treatment of asymptomatic bacteriuria in adults. *Clin Infect Dis*2005;40: 643 – 54.
16. Rubin RH, Shapiro ED, Andriole VT et al. Evaluation of new anti-infective drugs for the treatment of urinary tract infection. *Infectious Diseases Society of America and the Food and Drug Administration. Clin Infect Dis*1992;15(Suppl 1): S216 – 27.
17. Moher D, Jadad AR, Tugwell P. Assessing the quality of randomized controlled trials. Current issues and future directions. *Int J Technol Assess Health Care*1996;12: 195 – 208.
18. Moher D, Pham B, Jones A et al. Does quality of reports of randomised trials affect estimates of intervention efficacy reported in meta-analyses? *Lancet*1998;352: 609 – 13.
19. Bozkurt O, Kara C, Akarsu S et al. Comparison efficacy of single dose fosfomycin with ciprofloxacin in the treatment of urinary tract infection in symptomatic women. *Turk Uroloji Dergisi*2008;34: 360 – 2.
20. Gupta K, Hooton TM, Stamm WE. Isolation of fluoroquinolone-resistant rectal *Escherichia coli* after treatment of acute uncomplicated cystitis. *J Antimicrob Chemother*2005;56: 243 – 6.
21. 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;21: 1864 – 72.
22. Minasian MA, Lewis DA, Chattopadhyay D et al. 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;10:39 – 47.
23. Richaud C. Le traitement monodose de la cystite non compliquée chez la femme propos d'un essai fosfomycine trometamol (Monuril w) versus pefloxacin. *Med Mal Infect*1995;25: 154 – 9.
24. Elhanan G, Tabenkin H, Yahalom R et al. Single-dose fosfomycin trometamol versus 5-day cephalixin regimen for treatment of uncomplicated lower urinary tract infections in women. *Antimicrob Agents Chemother*1994;38: 2612 – 4.
25. Van Pienbroek E, Hermans J, Kaptein A et al. 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;15: 257 – 62.
26. Cortes R, Pascual T, Lou Arnal S et al. Single oral dose of fosfomycin trometamol versus piperidic acid and norfloxacin in treating uncomplicated low-level urinary tract infections. *Aten Primaria* 1992;10: 1007 – 12.
27. 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;46: 344 – 8.
28. Boerema JB, Willems FT. Fosfomycin trometamol in a single dose versus no fluoxacin for seven days in the treatment of uncomplicated urinary infections in general practice. *Infection* 1990; 18 Suppl 2: S80 – 8.
29. 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;36(Suppl 1): 37 – 40.
30. Harvard Davis R, O'Dowd TC, Holmes W et al. A comparative double-blind randomised study of single dose fosfomycin trometamol with trimethoprim in the treatment of urinary tract infections in general practice. *Chemotherapy*1990;36(Suppl 1): 34 – 6.
31. Naber KG, Thyroff-Friesinger U. Fosfomycin trometamol versus ofloxacin/co-trimoxazole as single dose therapy of acute uncomplicated urinary tract infection in females: a multicentre study. *Infection*1990;18(Suppl 2): S70 – 6.
32. Neu HC. Fosfomycin trometamol versus amoxicillin—single-dose multicenter study of urinary tract infections. *Chemotherapy*1990;36 Suppl 1: 19 – 23.
33. 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; 18 Suppl 2: S77 – 9.
34. Selvaggi FP, Dittono P, Traficante A et al. Fosfomycin trometamol (Monuril) versus norfloxacin in single dose for adult female uncomplicated UTIs: multicenter randomized, double-blind study. *Chemotherapy*1990;36(Suppl 1): 31 – 3.
35. Caramalli S, Amprimo MC, Cavalli G et al. 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;11: 55 – 65.
36. Cooper J, Raeburn A, Brumfit W et al. Single dose and conventional treatment for acute bacterial and non-bacterial dysuria and frequency in general practice. *Infection*1990;18: 65 – 9.
37. Ferraro G, Ambrosi G, Bucci L et al. Fosfomycin trometamol versus norfloxacin in the treatment of uncomplicated lower urinary tract infections of the elderly. *Chemotherapy*1990;36 Suppl 1: 46 – 9.
38. Estebanez A, Pascual R, Gil V et al. 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;28: 1457 – 64.
39. Bayrak O, Cimentepe E, Inegol I et al. Is single-dose fosfomycin trometamol a good alternative for asymptomatic bacteriuria in the second trimester of pregnancy? *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct* 2007;18: 525 – 9.
40. Krcmery S, Hromec J, Demesova D. Treatment of lower urinary tract infection in pregnancy. *Int J Antimicrob Agents* 2001; 17: 279 – 82.
41. Zinner S. Fosfomycin trometamol versus piperidic acid in the treatment of bacteriuria in pregnancy. *Chemotherapy*1990;36(Suppl 1): 50 – 2.
42. Thomsin H, Aghayan M, Lambotte R. Single dose fosfomycin trometamol versus multiple dose nitrofurantoin in pregnant women with bacteriuria: preliminary results. *Infection* 1990; 18 Suppl 2: S94 – 7.
43. Principi N, Corda R, Bassetti D et al. Fosfomycin trometamol versus netilmicin in children's lower urinary tract infections. *Chemotherapy* 1990;36(Suppl 1): 41 – 5.
44. Careddu P, Borzani M, Scotti L et al. Treatment of lower urinary tract infections in children: single dose fosfomycin trometamol versus piperidic acid. *Chimioterapia*1987;6: 290 – 4.
45. Varese LA. Trometamol salt of fosfomycin versus netilmicin: randomized multicenter study in children's lower urinary tract infections. *Eur Urol*1987;13(Suppl 1): 119 – 21.
46. Kumon H, Ono N, Iida M et al. Combination effect of fosfomycin and ofloxacin against *Pseudomonas aeruginosa* growing in a biofilm. *Antimicrob Agents Chemother*1995;39: 1038 – 44. Systematic review 1876 by guest on October 6, 2012 <http://jac.oxfordjournals.org/> Downloaded from
47. Mikuniya T, Kato Y, Ida T et al. Treatment of *Pseudomonas aeruginosa* biofilms with a combination of fluoroquinolones and fosfomycin in a rat urinary tract infection model. *J Infect Chemother* 2007;13: 285 – 90.
48. Marchese A, Bozzolascio M, Gualco L et al. Effect of fosfomycin alone and in combination with N-acetylcysteine on *E. coli* biofilms. *Int J Antimicrob Agents* 2003; 22 Suppl 2: 95 – 100.
49. Borsari AG, Bucher B, Brazzola P et al. Susceptibility of *Escherichia coli* strains isolated from outpatient children with community-acquired urinary tract infection in southern Switzerland. *Clin Ther*2008;30: 2090 – 5.
50. Romero R, Oyarzun E, Mazor M et al. Meta-analysis of the relationship between asymptomatic bacteriuria and preterm delivery/low birth weight. *Obstet Gynecol*1989;73: 576 – 82.
51. Dore-Bergeron MJ, Gauthier M, Chevalier I et al. Urinary tract infections in 1- to 3-month-old infants: ambulatory treatment with intravenous antibiotics. *Pediatrics*2009;124: 16 – 22.
52. Maraki S, Samonis G, Rafailidis P et al. Susceptibility of urinary tract bacteria to fosfomycin. *Antimicrob Agents Chemother*2009;53: 4508 – 10.
53. Falagas M, Kastoris A, Kapaskelis A et al. Fosfomycin for the treatment of multidrug-resistant Enterobacteriaceae infections: a systematic review. *Lancet Infect Dis*2010;10(Suppl 1): 43 – 50.
54. [http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2008/050717s005lbl.pdf](http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2008/050717s005lbl.pdf).
55. Mayama T, Yokota M, Shimatani I et al. Analysis of oral fosfomycin calcium (Fosmicin) side-effects after marketing. *Int J Clin Pharmacol Ther Toxicol*1993;31: 77 – 82.

# Новый метод пластики головки полового члена у пациентов с гипоспадией

New method of glanuloplasty in patients with hypospadias

*Yu.E. Rudin, D.V. Marukhnenko, T.N. Garmanova, K.M. Sayedov*

The anatomy on the distal part of urethra and penis glans also methods of the glanuloplasty are not described in details for hypospadias and epispadias repair. We sought to specifically address this problem

We proposed the modified glanuloplasty with short superficial glans wing connection (GSSGWC) considering our anatomic findings. A total of 410 patients aged 1 to 18 years with hypospadias were operated by single surgeon. Of those, 21,4% with hypospadias had history of a previous failed hypospadias repair attempt. Distal and coronal hypospadias was seen in 69 patient and MAGPI procedure was done in these cases. In 243 cases penile hypospadias was corrected with TIP urethroplasty (n=123), grafted TIP (n=25), onlay urethroplasty (n=23), flip-flap urethroplasty (Mathieu procedure) (n=72). In cases of scrotal and perineal hypospadias (n=98) urethroplasty was performed with tubularized transverse prepuce flap.

We found out the glans spongiosum tissue surrounds the urethra not circularly. The urethra is displaced ventrally and glans wings are connected to each other by the glans frenulum. The spongiosum tissue doesn't stretch but the frenulum is stretched quite well during the micturition. We described our experience of modified glanuloplasty with mobilization.

Of the 420 patients the long-term results were recorded in 385 children. The modified glanuloplasty allowed to decrease the number of the distal urethra stenosis three times and to decrease fistula formation rate from 19.5% to 11.4%. Also in 8-12 months maximum and average flow were above the fifth percentile in 92,8% in the first group and 83% in the second group respectively.

The modified glanuloplasty provides more physiological glans wings connection that's proved be uroflow data.

*Ю.Э. Рудин, Д.В. Марухненко, Т.Н. Гарманова, К.М. Сайедов*  
ФГБУ «НИИ урологии» Минздрава России

**Г**ипоспадия – одно из наиболее часто встречаемых врожденных аномалий в мужской популяции, для лечения которой было предложено более 300 различных оперативных пособий. Тем не менее, свищи и стриктуры уретры остаются основными осложнениями оперативного лечения гипоспадии. Определяющее значение имеет состояние уретральной площадки. Многие факторы, в частности дефицит пластического материала, особенности строения головки полового члена, рубцовый процесс в области операционной раны после неудачного первичного лечения приводят к уменьшению размеров уретральной площадки [1-4]. Маленькие анатомические размеры головки полового члена, отсутствие выраженной ладьевидной ямки по нашим наблюдениям встречаются у 25% первичных больных (рис.1). Данные

основоположников отечественной школы лечения гипоспадии Н.Е. Савченко в своей книге «Гипоспадия и гермафродитизм» рекомендовал урологам не выполнять пластику головки, а ограничиваться формированием наружного отверстия уретры на венечной борозде [5]. Он считал, что пластика головки полового члена приводит к значительному увеличению числа мочевых свищей сформированной уретры и стенозам ее наружного отверстия.

Вышеуказанные сложности приводят к тому, что некоторые авторы стараются уменьшить число осложнений операции за счет отказа от полной пластики головки полового члена и создают наружное отверстие мочеиспускательного канала не на вершине, а у основания головки [7]. Описаны методы операции без соединения крыльев головки вместе [8]. Однако современные косметические требования диктуют выполнение пластики уретры с формированием наружного отверстия уретры на вершине головки. Выведение меатуса в области венечной борозды расценивается как неудовлетворительный косметический результат лечения [9-11].

В доступной литературе нам не удалось встретить данные ультразвуковых, рентгенологических или других методов исследования, которые раскрывают детали топографии дистального отдела уретры и точную анатомию головки полового члена. В литературе недостаточно внимания уделено методам пластики головки полового члена при гипоспадии и эписпадии, деталям хирургической техники мобилизации крыльев головки и особенностям соединения спонгиозной ткани вокруг созданной уретры. ■

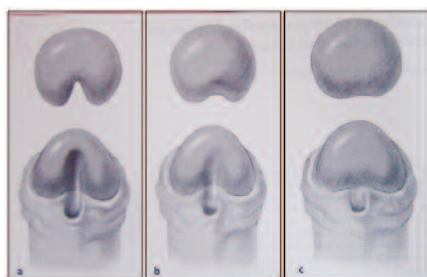


Рис. 1. Формы головки и ладьевидной ямки. А) Вдавленная, В) промежуточная, С) ровная головка (Hadidi A.T., 2004).

особенности затрудняют создание широкого участка уретры в области головки и становятся основной причиной возникновения мочевых свищей. Пластика головки полового члена считается сложным этапом коррекции гипоспадии и имеет ряд особенностей. Не случайно, один из



Целью нашей работы явилось детальное изучение анатомии головки полового члена, разработка способа пластики головки полового члена в соответствии с нормальной анатомией и исследование эффективности представленной модификации.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

### Анатомия головки полового члена

Проведенный анализ схем нормальной анатомии головки полового члена в отечественной и зарубежной литературе выявил, что на большинстве рисунков имеются ошибки (рис. 2). Так на строго сагиттальном

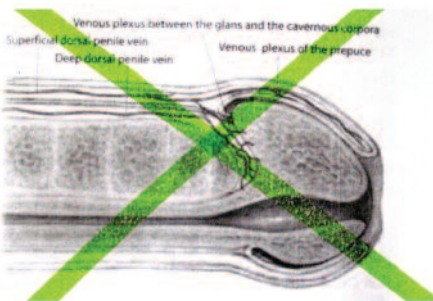


Рис. 2. Неточная схема нормальной анатомии уретры в области головки полового члена.

срезе мочеиспускательный канал не проходит в толще головки на столь продолжительном участке и не погружен на такую глубину. Более точная схема нормальной анатомии уретры по нашему мнению представлена на (рис. 3), что подтверждается в иссле-

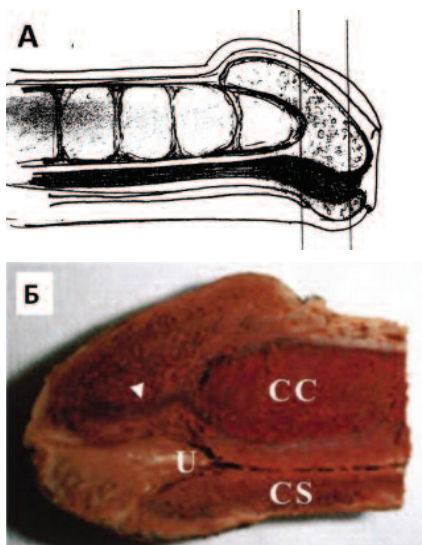


Рис. 3. Более точная схема (А) анатомии уретры и сагиттальный срез (Б) в области головки полового члена (U – уретра, CC – кавернозное тело, CS – спонгиозное тело) (Hsu GL, 2004).

довании Hsu GL. и соавт., посвященном изучению анатомии полового члена [12]. В частности, на рис. 2 на сагитальном разрезе головки полового члена ошибочно изображено наличие по средней линии спонгиозной ткани, там же находится уздечка (septum glandis) и крылья головки полового члена в виде «подковы» максимально сближаются друг с другом, но соединение осуществляется тканью уздечки. Расстояние между крыльями головки составляет от 0,5 мм до 2 мм. Подтверждение этому можно найти в схеме поперечных срезов головки полового члена на разных уровнях в атласе Р.Д. Синельникова и при аутопсии ребенка 4 лет [13] (рис. 4, 5). Как видно из

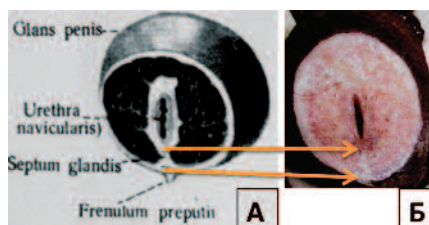


Рис. 4. Поперечный срез полового члена (Р.Д. Синельников, 1978).

А – разрез головки вблизи наружного отверстия. Б. Аутопсия, поперечный срез в дистальной трети головки полового члена у ребенка 4 лет (Rashid KA, 2011).

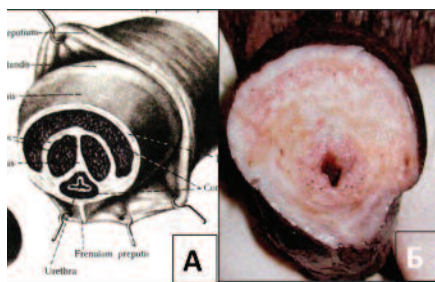


Рис. 5. Поперечный срез полового члена (Р.Д. Синельников, 1978).

А – разрез головки на середине ладьевидной ямки. Б. Аутопсия. Поперечный срез середины головки полового члена (Rashid KA, 2011).

схемы, при поперечном срезе в среднем отделе головки на середине ладьевидной ямки (Б), спонгиозные тела головки не соединяются и укрывают только 2/3 головки по дорсальной поверхности. Крылья головки приближаются друг к другу только в дистальной трети головки около наружного отверстия уретры.

Мы провели УЗИ спонгиозной ткани головки у 5 здоровых мальчиков 15-17 лет для уточнения деталей

топографии положения дистального уретры и роли уздечки полового члена. Исследования проводили на аппарате Алока4000, линейным датчиком 7,5 МГц.

В результате исследований нормальной анатомии головки полового члена и дистальной уретры, нам удалось установить, что спонгиозная ткань головки полового члена не циркулярно окружает мочеиспускательный канал. Уретра расположена вентрально в проксимальной и средней части головки и только в дистальном отделе головки она располагается в центре спонгиозной ткани. Крылья головки в виде валиков окружают дистальный отдел уретры. Спонгиозная ткань крыльев головки соединяется в области уздечки (рис. 4, 6).

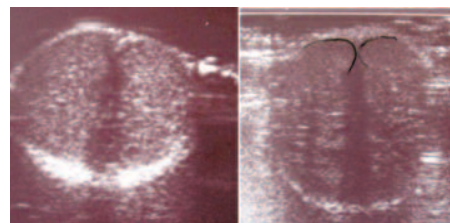


Рис. 6. УЗ-изображение поперечного среза головки в дистальной трети. Между крыльями головки визуализируется ткань уздечки.



Рис. 7. Схема нормальной анатомии полового члена (атлас Синельникова Р.Д., 1978).

Спонгиозная ткань не растяжима, но уздечка довольно хорошо растягивается в ширину в момент мочеиспускания. Кроме того крылья головки

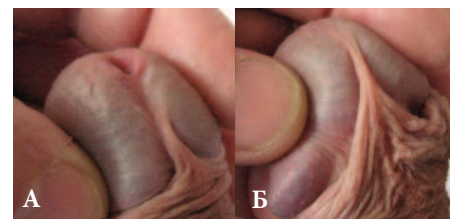


Рис. 8. Фотография полового члена. А – ткань уздечки растяжима, особенно в области меатуса. Б – головка имеет конусовидную форму и крылья головки соединяется в виде треугольника только на вершине.



соприкасаются в виде треугольника на коротком расстоянии 3-5 мм у ребенка и 8-12мм - у взрослого человека. Подтверждением этому являются схемы нормальной анатомии на поперечных срезах полового члена в атласе Р.Д.Синельникова (рис. 7) [14] и фотографии головки полового члена (рис. 8). Данный факт свидетельствует о том, что физиологический механизм растяжения дистального отдела уретры при мочеиспускании осуществляется за счет ладьевидной ямки, наличия уздечки и подковообразного расположения спонгиозных тел головки.

Детали пластики головки и дистального отдела уретры не отражены на большинстве схем пластики дистальной уретры. Чаще всего головку ушивают отдельными П-образными наружными швами на всем ее протяжении. Однако иногда применяется непрерывный шов и двухрядный шов ткани головки с погружением уретры с глубину спонгиозной ткани, на большом протяжении (рис. 9) [9, 11].

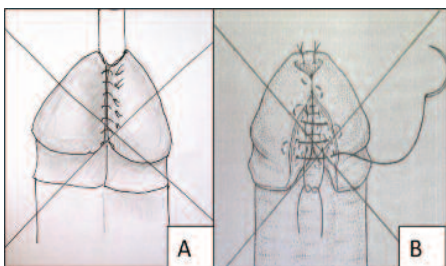


Рис. 9. Схема пластики головки полового члена. А. Ушивание узловыми швами. Б. Ушивание головки непрерывным швом.

На наш взгляд при выполнении пластики головки полового члена часто возникают состояния, нарушающие нормальную анатомию головки. Уретру погружают недопустимо глубоко. Сшивают крылья головки между собой плотно, на излишне большом протяжении и циркулярно, что не соответствует нормальной анатомии головки полового члена. Особенно важно ответить, что применение дополнительного укрытия неоуретры мясистой оболочкой увеличивает глубину погружения последней на 4-5 мм (рис. 10). Именно эти моменты, по нашему мнению, нарушают нормальный акт мочеиспускания и создают условия для возникновения свищей уретры. Основное правило - не погружать уретру в глубину головки и не сдавливать мочеиспускательный канал, на большом протяжении.

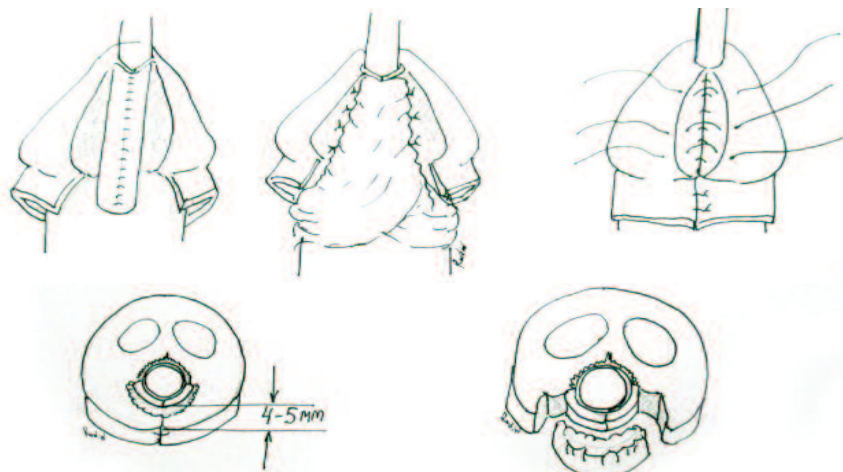


Рис. 10. Схема широкораспространенной техники пластики головки полового члена с созданием дополнительного слоя для укрытия всей неоуретры. Глубина погружения уретры на 4-5 мм больше по всей длине головки.

### Пациенты

За период с 2007 по 2012 гг. в НИИ урологии был прооперировано 378 больных с гипоспадией в возрасте от 1 года до 18 лет. Повторных больных было 83, что составило 22%. Мальчиков с головчатой и венечной гипоспадией было 62, им выполнялась пластика уретры с перемещением меатуса (MAGPI). Больных со стволовой формой гипоспадии было 228, коррекция порока им проводилась с использованием тубуляризированной рассеченной уретральной площадки (TIP-Snodgrass) (n=65), накладного лоскута крайней плоти (onlay) (n=21), метода перевернутого лоскута ствола полового члена (Mathuie) (n=120), тубуляризированной рассеченной уретральной площадки с имплантацией свободного лоскута крайней плоти (n=22). У 68 из 88 детей с мошоночной и промежностной формой гипоспадии использовали методику поперечно-го тубуляризированного лоскута крайней плоти и у 20 - методику продольного тубуляризированного лоскута кожи ствола полового члена (HodgsonIII).

### Хирургическая техника

В своей работе мы учли полученные данные об особенностях анатомии уретры и предложили модификацию пластики головки полового члена с поверхностным соединением крыльев головки на коротком протяжении. Суть модификации состоит в дополнительной мобилизации длины крыльев головки полового члена с помощью продольных насечек спонгиозной ткани (рис. 11, А). Данный прием позволил увеличить длину крыльев головки на 2-6 мм в зависимости от возраста. Сшивали крылья головки свободно, без минимального натяжения, очень поверхностно. Уретру погружали внутрь на глубину не более 1-2 мм. Крылья головки сшивали двумя внутренними швами, соединяя головку на протяжении 5-8 мм у детей и 10-12 мм у взрослых больных (рис. 11, Б.). Дополнительное укрытие мясистой оболочкой проводили только в части уретры, расположенной на стволе полового члена и нижней части головки полового члена. В верхней части головки, где крылья головки сшивались, укрытие неоуретры мясистой оболочкой не проводилось. ■

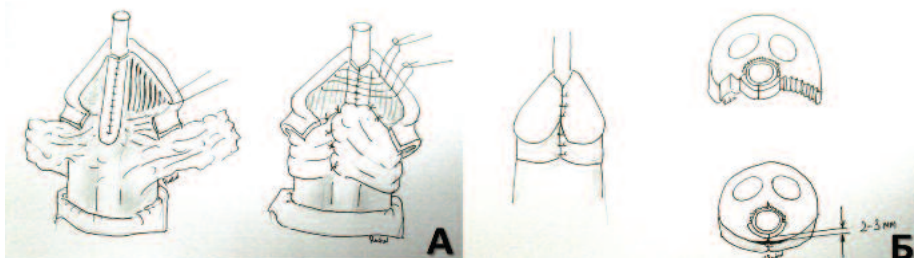


Рис. 11. Схема модификации пластики головки полового члена с учетом анатомических особенностей. А. Продольные послабляющие насечки на ткани крыльев головки. Б. Сшивание крыльев головки поверхностно (2-3 мм), на коротком протяжении (1/2 головки).

Таблица 1. Характер послеоперационных осложнений

| Группы больных  |  | Свищ уретры       | Стеноз уретры на головке | Всего:            |
|---|--|-------------------|--------------------------|-------------------|
|   | Гол. венечная (MAGPI) (38)                                       |                   |                          |                   |
| I группа<br>Модифицированная<br>пластики головки<br>(n=191)           | Стволовая (TIP, GTIP, Mathuie)(111)                              | 12 (10,8%)        | –                        | 12 (10,8%)        |
|   | Мошоночная (поперечный тубуляризи- р. (42) лоскут крайней плоти) | 8 (19,1%)         | 3 (7,1%)                 | 9* (21,4%)        |
|   | <b>Итого в группе</b>  | <b>20 (10,5%)</b> | <b>3 (1,5%)</b>          | <b>20 (10,5%)</b> |
| II группа<br>сравнения<br>Традиционная<br>пластика головки<br>(n=187) | Гол. венечная (MAGPI) (24)                                       | 2 (4,2%)          |                          | 1 (4,2%)          |
|   | Стволовая (TIP, GTIP, Mathuie)(117)                              | 21 (17,9%)        | 3 (2,5%)                 | 20* (17,1%)       |
|   | Мошоночная (поперечный тубуляризи- р. (46) лоскут кр. плоти)     | 14 (30,4%)        | 3 (6,5%)                 | 17 (20,3%)        |
|   | <b>Итого в группе</b>  | <b>35(18,7%)</b>  | <b>6 (3,2%)</b>          | <b>38(20,3%)</b>  |
|   | <b>ИТОГО</b>   | <b>58 (15,3%)</b> | <b>9 (4,8%)</b>          | <b>58 (15,3%)</b> |

### Оценка отдаленных результатов

У всех пациентов проводилась оценка отдаленных результатов. Мы зафиксировали все осложнения: инфекция мочевых путей, стриктуры уретры, свищи или несостоятельность швов. Пациентам, приученным к туалету, выполнялось уродинамическое обследование с применением урофлоуметра Laborie UROCAP II. Средняя и максимальная скорость мочеиспускания сравнивались с возрастными нормами. Стеноз уретры диагностировали на основании данных урофлоуметрии и физикального обследования.

### РЕЗУЛЬТАТЫ

Из 378 пациентов, включенных в исследование, 295 мальчикам выполнялась первичная пластика уретры, 83 – повторная операция. Отдаленные результаты были оценены у 347 детей, средний период наблюдения составил 42 месяца (от 6 месяцев до 5 лет). Медиана возраста на момент оценки отдаленных результатов составила 2,3 года.

Мы условно разделили всех больных на две группы. В I группу вошли пациенты (n=191) оперированные в период с 2009-2012 гг., которым выполняли пластику головки в новой модификации. II группу сравнения составили больные (n=187), которым проведена пластика головки полового члена традиционным способом в период с 2007-2009 гг.

Основными осложнениями после операции были свищи и стеноз уретры (табл. 1). Важно отметить, что мочевые свищи уретры в 91% случаев локализовались в области венечной борозды, при вхождении дистальной

уретры в область головки полового члена. Это косвенно может свидетельствовать о наличии препятствия или уменьшении диаметра уретры в области головки полового члена. Частота осложнений зависит от формы гипоспадии, метода операции, способа дренирования мочевого пузыря, сроков дренирования и особенностей послеоперационного ведения больных [15]. Однако в изученных нами группах не было отличия в подборе больных (форма гипоспадии), методики операции, способа дренирования мочевого пузыря и особенностях послеоперационного ведения раны. Главное отличие заключалось в особенностях выполнения пластики головки полового члена.

Применение модификации пластики головки полового члена при гипоспадии позволило уменьшить число послеоперационных свищей уретры (18,7% vs 10,5%) у больных с любой формой гипоспадии (p=0,034,  $\chi^2$ -test), в частности, при стволовой гипоспадии - 17,9% vs 10,8% (p=0,025,  $\chi^2$ -test) и при проксимальной гипоспадии - 30,4% vs 19,1% соответственно во II и I группах. Повторные операции по ушиванию свищей были успешны в 81% случаев. Число стенозов уретры в области головки уменьшилось с 3,2% до 1,5%.

Показатели урофлоуметрии оценивали до и после операции. Мы отметили выраженную положительную динамику улучшения потока мочи по данным урофлоуметрии только после внедрения модификации пластики головки полового члена вне зависимости от метода пластики уретры и

способов дополнительного укрытия сформированной уретры. Первое исследование проводили после удаления уретрального катетера, что соответствовало 7-10 суткам после операции, а также через 1, 8-12 месяцев после операции. При оценке Qav и Qmax сразу после удаления уретрального катетера они соответствовали возрастной норме у 92% пациентов. Однако через месяц отмечалось снижение обоих показателей, они соответствовали возрастной норме у 88,5% пациентов первой группы и у 80% второй группы.

Данные изменения можно объяснить процессами рубцевания и уменьшения диаметра мочеиспускательного канала, преимущественно в области головки. Именно в период с 10 по 29 день после операции и наиболее часто возникали свищи уретры. В отдаленные сроки (8-12 мес. после операции) наблюдалось некоторое улучшение средней скорости мочеиспускания до 10-12 мл/сек у больных I группы, которым проведена операция с модификацией пластики головки. Показатели средней скорости потока мочи незначительно улучшились во II контрольной группе (с традиционной методикой пластики головки) и составили 7-10мл/сек.

### ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Предложены разные способы увеличения объема головки для предупреждения обструкции. Метод расщепления ткани головки по средней линии (TIP) предложен Snodgrass WT. с соавт. [15]. Автор предложил

выкраивать более узкой лоскут уретральной площадки для сохранения большего размера крыльев головки и соединения их без натяжения. Описан вариант увеличения размеров головки путем резекции ткани головки и центрального укладывания уретры [16, 17], что позволяет соединить крылья головки без натяжения. Однако при этом методе уретра укрывается головкой циркулярно на большом протяжении и погружается достаточно глубоко, что не исключает возникновение зоны обструкции на головке при последующем рубцевании тканей. Рудин Ю.Ф. и соавт. предложен метод пластики головки с мобилизацией крыльев головки, используя множественные насечки без иссечения собственных тканей головки [18]. Укрытие уретры дополнительным защитным слоем – важный способ профилактики образования свищей. Snodgrass WT. с соавт. предложен даже двуслойный защитный слой мясистой оболочки (туники дартос) [19, 20]. Однако, дополнительные ткани на головке уменьшают образование свищей, но могут усиливать обструкцию при мочеиспускании и способствовать возникновению стеноза. Shehata Sh. МК анализируя результаты TIP пластики уретры отметил, что число стенозов уретры увеличилось, когда он стал укрывать дополнительным слоем головчатый

отдел уретры, хотя число свищей уретры уменьшилось [21]. Некоторые авторы указывают на необходимость дилатации уретры после операции TIP в течение 2-3 месяцев [22-26], что возможно является результатом неточного выполнения оригинальной техники в формировании головки [19-21].

Мы предложили выполнять пластику головки полового члена с поверхностным сопоставлением крыльев головки на коротком расстоянии. Основным в этой модификации является сопоставление крыльев головки лишь в 1/2 или 2/3 дистальной части головки, на протяжении оставшейся части головки крылья головки не сшиваются. Кроме того в области сопоставления крыльев головки не проводится укрытие уретры дополнительным слоем мясистой оболочки. Но нижняя часть головки и стволовая часть уретры должны быть укрыты мясистой оболочкой. Эта техника позволяет уменьшить давление на ткани, тем самым уменьшить частоту осложнений и улучшить косметические и функциональные результаты. Наша идея о неполном сшивании крыльев головки основана на данных о нормальной анатомии головки и полового члена. Предложенная модификация позволила снизить частоту осложнений 18,7% до 10,5% в независимости от типа уретропластики.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В своей работе мы показали, что спонгиозная ткань головки полового члена достаточно плотная и плохо растягивается. Учитывая эти особенности, соединение крыльев головки при ее пластике, не должно плотно циркулярно окружать мочеиспускательный канал на большом протяжении, поскольку это препятствует свободному потоку мочи. По нашему мнению, циркулярное ушивание головки на протяжении более 0,5-1 см и углубление уретры более чем на 2-3 мм (у детей) создает зону обструкции в дистальном отделе уретры и способствует образованию мочевого свища в ближайшие сроки после удаления уретрального катетера.

Пластика головки полового члена в предложенной модификации в соответствии с нормальной анатомией головки снижает опасность создания обструктивного кольца из замкнутых спонгиозных тел в дистальном отделе уретры. Данная методика позволяет соединить крылья головки более анатомичным способом, без нарушения потока мочи. Предложенный способ операции позволяет уменьшить число послеоперационных осложнений при различных методиках пластики уретры только за счет изменения способа соединения крыльев головки полового члена, что подтверждается уродинамическими исследованиями. ■


**Ключевые слова:** гипоспадия, анатомия головки полового члена, пластика головки полового члена, осложнений

**Key words:** p

## ЛИТЕРАТУРА

1. Ашкрафт К.У., Холдер Т.М. Лечение гипоспадии. // Детская хирургия. Практическое руководство в 3-х томах. СПб. 1999. Т. 3. С. 37-38
2. Лопаткин Н.А., Люлько А.В. Аномалии мочеполовой системы. Киев: "Здоров'я", 1987. С. 267-275
3. Гипоспадия. // Урология: национальное руководство. [под ред. Н.А. Лопаткина]. М.: ГЭОТАР-Медиа. 2009. С. 307-340.
4. Smith ED. Hypospadias. // Pediatric Urology. W.B. Saunders Company 1990. P. 353-395
5. Савченко Н.Е.. Гипоспадия и гермафродитизм. Минск: Беларусь, 1974. 191 с.
6. Савченко Н.Е.. Гипоспадия и её лечение. Минск: Беларусь, 1962. 129 с.
7. Продеус П.П., Староверов О.В. Гипоспадия. М.: 2003. 160 с.
8. Ю.Э. Рудин, Е.Б. Алексеев. Способ лечения дистальной гипоспадии у детей. // Урология нефрология. 1997, №3. С.41-43.
9. King LR. Urologic surgery in infants and children. // Hypospadias. W.B. Saunders Company. 1998. P.202-204
10. Hypospadias and chordee. // Clinical pediatric urology. 4th ed. [Belman AB, King LR, Kramer SA, eds.] London, England: Martin Dunitz. 2002. P. 1061-1092
11. Hadidi AT, Azmy AF. Hypospadias surgery. Berlin: Springer, 2004. 375 p.
12. Hsu GL, Hsieh CH, Wen HS, Hsu WL, Wu CH, Fong TH, Chen SC, Tseng GF. Anatomy of the human penis: the relationship of the architecture between skeletal and smooth muscles. // J Androl. 2004. Vol.25, N 3. P.426-431.
13. Rashid KA, Bhat NA, Shera AH, Sheikh KA. Subfascial anterograde dissection for spongio-plasty and glans wings mobilization in hypospadias repairs. // IV world congress on hypospadias and disorders of sex development, London. Program and abstract book. P. 53.
14. Sinelnikov RD, Sinelnikov IaR. Atlas anatomii cheloveka. 1996. Vol. 2. P.200-203
15. Snodgrass W. Tubularized, incised plate urethroplasty for distal hypospadias. // J Urol. 1994. Vol. 151, N 2. P.464-465.
16. Barcat J. Les hypospadias. III. Les urethroplasties, les resultates-les complications. // Ann Chir Infant. 1969. Vol. 10. P. 310-376.
17. Ardelet PU, Glaser T, Scheonthaler M. Glandular resection and central embedding in hypospadias repair - a novel modification of the Barcat technique. // J Pediatr Surg. 2012. Vol. 47. P. 1032-1037
18. Рудин Ю.Э., Аникоев А.В., Шишков М.Б. Модификация меатопенноланулопластики (MAGPI-Duckett) в лечении головчатой и венечной формы гипоспадии у детей. // Урология. 2001. N 1. С. 31-36
19. Snodgrass WT, Bush N., Cost N. Tubularized incised plate hypospadias repair for distal hypospadias. // J Pediatr Urol. 2010. Vol. 6, N 4. P. 408-413
20. Snodgrass WT. Does tubularized incised plate hypospadias repair create neourethral strictures? // J Urol. 1999. Vol. 162. P. 1159-1161
21. Shehata ShMK, El-Henedy M, El-Bahnasy A. Glanular closure during the tubularized incised plate procedure: A prospective randomized study. // Ann Pediatr Surg. 2006. Vol. 2, N 1. P. 39-44
22. Andersson M., Doroszkiewicz M., Arfwidsson C.. Hypospadias repair with tubularized incised plate: Does the obstructive flow pattern resolve spontaneously. // J Pediatr Urol. 2011. Vol.7. P. 441-445
23. Seyed A. Mousavi. Use of Tubularized incised plate urethroplasty for secondary hypospadias repair or repair in circumcised patients. // Int Braz J Urol. 2008. Vol. 34, N 5. P. 609-616
24. Kaya C, Kucuk E, Ilktac A, Ozturk M, Karaman MI. Value of urinary flow patterns in the follow-up of children who underwent Snodgrass operation. // Urol Int. 2007. Vol. 78, N 3. P.245-248
25. Lorenzo AJ, Snodgrass WT. Regular dilatation is unnecessary after tubularized incised-plate hypospadias repair. // BJU Int. 2005. Vol. 89. P. 94-97
26. Stehr M, Lehner M, Schuster T, Heinrich M, Dietz HG. Tubularized incised plate (TIP) urethroplasty (Snodgrass) in primary hypospadias repair. // Eur J Pediatr Surg. 2005. Vol. 15, N 6. P. 420-424





# «Амбулаторная урология: современное состояние»

**17 мая 2013 год**



## Планируемые темы:

- Организация амбулаторной урологической службы в России.
- Законодательство в урологии. Нормативные документы.
- Кадры – подготовка специалистов амбулаторного звена. Программы подготовки амбулаторных урологов в РФ.
- Организация амбулаторной урологии в крупных городах и в регионах.
- Стандарты оказания амбулаторной урологической помощи.
- Государственная и частная урология – за кем будущее?
- Взаимодействие амбулаторного и стационарного звеньев – единство и борьба противоположностей.
- Роль уролога в профилактике заболеваний мочеполовых органов.
- Заболевания предстательной железы – профилактика, скрининг, диагностика, лечение.

## Место проведения:

**Россия, Москва, 3-я Парковая, 51, стр. 4,  
конференц-зал административного корпуса  
ФГБУ «НИИ урологии» Минздрава России.**

**Регистрация участников с 8.00 до 9.00**

**Начало конференции в 9.00**

По всем вопросам тел.: +7 9260175214, e-mail: [viktoriashade@uroweb.ru](mailto:viktoriashade@uroweb.ru)  
Предварительная регистрация на [www.uro.ru](http://www.uro.ru) и [www.uroweb.ru](http://www.uroweb.ru)

# Омник Окас для лечения СНМП/ДГПЖ\*

Когда поход  
в туалет может стать  
ночным кошмаром

RUS/ЛОС/03.2013/-/PRE100/104

Для специалистов здравоохранения



Представительство компании "Аstellас Фарма Юроп Б.В."  
109147, Москва, ул. Марксистская, д. 16  
Тел.: (495) 737-07-55 Факс: (495) 737-07-57



**Омник Окас**  
тамсулозин

**Заряд силы на следующий день**

\*Инструкция по медицинскому применению препарата Омник ОКАС

Регистрационное удостоверение: № ЛС 000849 от 24.02.2011



**Medice, cura te ipsum! - Врач, исцели себя сам!**

**(Евангелие от Луки, гл.IV).**



**Москва 2012**  
**[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)

