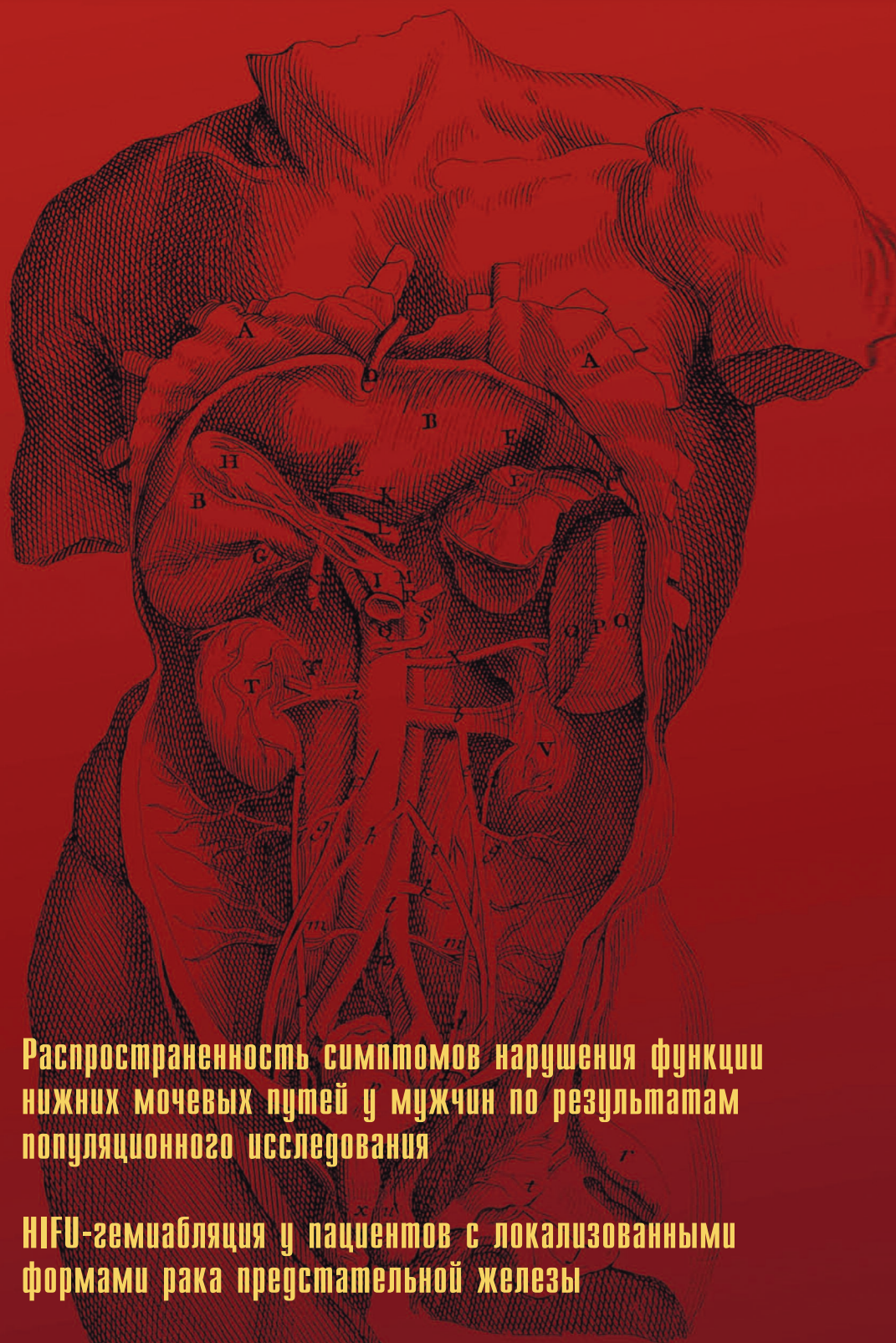


УРОЛОГИЯ



Распространенность симптомов нарушения функции нижних мочевых путей у мужчин по результатам популяционного исследования

НIFU-гемиабляция у пациентов с локализованными формами рака предстательной железы

Мочекаменная болезнь и метаболический синдром

Эпидемиологическая оценка факторов риска варикоцеле у подростков





ЖИЗНЬ ДАЁТ ПОВОДЫ  
ДЛЯ СТРЕССА.  
ВЫ ДАЁТЕ  
ПОВОД ДЛЯ СЧАСТЬЯ

**ДИНАМИКО  
ЛОНГ**

**ТАДАЛАФИЛ 20 МГ**

**СЕКСУАЛЬНУЮ ЖИЗНЬ МОЖНО  
ИГНОРИРОВАТЬ  
ИЛИ ПРОЛОНГИРОВАТЬ.**



ДИНАМИКО ЛОНГ. Краткая инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения, Регистрационный номер: ЛП-003558. Торговое название: ДИНАМИКО ЛОНГ. МНН: тадалафил. Лекарственная форма: таблетки, покрытые пленочной оболочкой. Фармакотерапевтическая группа: средство лечения эректильной дисфункции – ФДЭ5-ингибитор. Показания к применению: эректильная дисфункция. Противопоказания (полная информация – см. Инструкцию по применению): Гиперчувствительность к тадалафилу или любому другому компоненту препарата; одновременное применение тадалафила, нитратов и нитратоподобных лекарственных препаратов; наличие противопоказаний к сексуальной активности у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями; потеря зрения вследствие неартериальной передней ишемической нейропатии зрительного нерва; одновременный прием доксазозина, а также лекарственных препаратов для лечения эректильной дисфункции; ежедневное (более 2 раз в неделю) применение у пациентов с тяжелой почечной недостаточностью; недостаточность лактазы, непереносимость лактозы и глюкозо-галактозная мальабсорбция; детский возраст до 18 лет. Способ применения и дозы (полная информация – см. Инструкцию по применению): внутрь, независимо от приема пищи. Рекомендованная доза составляет 10 мг перед предполагаемым половым актом, в случае неэффективности – 20 мг. Препарат применяют по крайней мере за 30 минут до сексуальной активности. Максимальная частота приема – 1 раз в день. Для пациентов с частой сексуальной активностью рекомендуется применение препарата в дозе 5 мг ежедневно, 1 раз в сутки в одно и то же время. Суточная доза может быть снижена до 2,5 мг в зависимости от индивидуальной чувствительности. Побочные эффекты (полная информация – см. Инструкцию по применению): головная боль, «приливы» крови к лицу, заложенность носа, диспепсия, гастроэзофагеальный рефлюкс, боль в спине, миалгия, боль в конечностях. Срок годности: 2 года. Не применять по истечении срока годности. Отпускается по рецепту. С подробной информацией о препарате можно ознакомиться в инструкции по применению, DYNL-RU-00002-DOK-PHARM Отпускается по рецепту. Предназначено для информирования специалистов здравоохранения. Не предназначено для демонстрации пациентам.

**teva**

ООО «Тева» Россия, 115054, г. Москва, ул. Валовая, д. 35  
тел.: +7 (495) 644 22 34, факс: +7 (495) 644 22 35  
www.teva.ru

# ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ И КЛИНИЧЕСКАЯ УРОЛОГИЯ

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКОЕ РЕЦЕНЗИРУЕМОЕ ИЗДАНИЕ

№1 2018

## РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ ЖУРНАЛА

**Главный редактор** **О.И. Аполихин**, *д.м.н., профессор, член-корр. РАН*  
**Заместитель главного редактора** **А.В. Сивков**, *к.м.н.*  
**Научный редактор** **В.И. Кирпатовский**, *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.*  
**В.А. Шадеркина**  
**И.А. Шадеркин**

**Б.Я. Алексеев**, *д.м.н., профессор*  
**С.А. Голованов**, *д.м.н.*  
**В.В. Евдокимов**, *д.м.н.*  
**Е.А. Ефремов**, *д.м.н.*  
**Г.Д. Ефремов**, *к.м.н.*  
**Н.С. Игнашин**, *д.м.н.*  
**А.В. Казаченко**, *д.м.н.*

**М.И. Катибов**, *д.м.н.*  
**А.А. Костин**, *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., профессор*  
**Р.М. Сафаров**, *д.м.н., профессор*  
**В.Н. Синюхин**, *д.м.н., профессор*  
**И.В. Чернышев**, *д.м.н., профессор*  
**Л.А. Ходырева**, *д.м.н., профессор*  
**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, академик РАН (Москва)*  
**В.Л. Медведев**, *д.м.н., профессор (Краснодар)*  
**А.И. Неймарк**, *д.м.н., профессор (Барнаул)*  
**В.Н. Павлов**, *д.м.н., профессор, член-корр. РАН (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**  
**Ю.Г. Болдырева**

## КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

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

Журнал «Экспериментальная и клиническая урология» включен в перечень ВАК  
(Перечень рецензируемых научных изданий от 01.12.2017 г.)

Бюллетень высшей аттестационной комиссии Министерства образования и науки Российской Федерации, 2016, №3  
Тираж 5000 экз.

Индекс по каталогу агентства «Роспечать» 36563; ISSN 2222-8543

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, А.В. Сивков, О.В. Золотухин,  
И.А. Шадёркин, Д.А. Войтко, М.Ю. Просянников,  
В.М. Иванов, С.А. Голованов, М.И. Катибов*

Распространенность симптомов нарушения функции нижних мочевых путей у мужчин по результатам популяционного исследования..... 4

*О.И. Аполихин, В.И. Перхов, И.А. Шадёркин,  
А.В. Владзимирский*

Модель пациент-центрированной системы организации медицинской помощи в урологии с использованием телемедицинских технологий..... 14

## ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ УРОЛОГИЯ

*И.С. Шорманов, И.И. Можяев, Х.А. Соколова,  
А.И. Рыжков, Н.С. Шорманова*

Взаимодействие системных и локальных нарушений гомеостаза при хроническом абактериальном простатите III-B категории (экспериментальное исследование)..... 20

*В.И. Кирпатовский, А.Ю. Баблюмян, С.А. Голованов,  
В.В. Дрожжева, Н.К. Адамян, А.А. Мурадян,  
Л.В. Кудрявцева, Е.В. Фролова*

Влияние противоишемической терапии на восстановление функции мочевого пузыря после острой задержки мочи..... 28

*О.С. Стрельцова, Д.П. Почтин, О.Л. Антипов,  
И.Д. Еранов, Е.В. Гребенкин*

Лазерная трипсия: контролируемый разлом мочевых камней..... 36

## ОНКОУРОЛОГИЯ

*И.А. Абоян, А.М. Галстян, К.И. Бадьян,  
С.М. Пакус*

HIFU-гемиабляция у пациентов с локализованными формами рака предстательной железы..... 42

*А.В. Сивков, В.И. Кирпатовский*

Механизмы химиопрофилактического действия и эффективность препаратов Индигал, Индигалплюс и Инфемин в отношении рака предстательной железы... 48

## ЭНДОУРОЛОГИЯ

*Д.Ю. Чернышева, С.В. Попов, И.Н. Орлов*

Выбор метода и длительности дренирования чашечно-лоханочной системы почки после эндоуретеротомии у пациентов с ранее установленным нефростомическим дренажом и без такового..... 60

# EXPERIMENTAL & CLINICAL UROLOGY

## HEALTHCARE IN UROLOGY

*O.I. Apolikhin, A.V. Sivkov, O.V. Zolotukhin,  
I.A. Shaderkin, D.A. Voytko, M.Yu. Prosyannikov,  
V.M. Ivanov, S.A. Golovanov, M.I. Katibov*

Prevalence of lower urinary tract symptoms in men according to the results of population research..... 4

*O.I. Apolikhin, V.I. Perhov, I.A. Shaderkin,  
A.V. Vladzimirskiy*

Model of a patient-centered system of urological health care using eHealth technologies..... 14

## EXPERIMENTAL UROLOGY

*I.S. Shormanov, I.I. Mozhaev, Ch.A. Sokolova,  
A.I. Ryzhkov, N.S. Shormanova*

Interaction of systemic and local homeostasis disturbances in patients with chronic abacterial prostatitis III-B (Experimental study)..... 20

*V.I. Kirpatovskiy, A.Yu. Bablmyan, S.A. Golovanov,  
V.V. Drozhzheva, N.K. Adamyan, A.A. Muradyan,  
L.V. Kudryavtseva, E.V. Frolov*

The influence of anti-ischemic therapy on the recovery of urinary bladder function after acute urinary retention..... 28

*O.S. Streltsova, D.P. Pochtin, O.L. Antipov,  
I.D. Eranov, E.V. Grebenkin*

Laser-mediated tripsy: a controlled disintegration of urinary stones..... 36

## ONCOUROLOGY

*I.A. Aboyan, A.M. Galstyan, K.I. Badyan,  
S.M. Pakus*

HIFU hemiablation in patients with localized prostate cancer..... 42

*A.V. Sivkov, V.I. Kirpatovskiy*

The effectiveness and the mechanism of action of Indigal, Indigalplus and Infemin in prostate cancer..... 48

## ENDOUROLOGY

*D.Yu. Chernysheva, S.V. Popov, I.N. Orlov*

Choice of the method and duration of drainage of the calyx-pelvis kidney system after endoureterotomy in patients with and without previously established nephrostomy drainage..... 60

**МОЧЕКАМЕННАЯ БОЛЕЗНЬ**

*Н.К. Гаджиев, В.А. Малхасян, Д.В. Мазуренко, М.А. Гусейнов, Н.С. Тагиров*

Мочекаменная болезнь и метаболический синдром. Патопфизиология камнеобразования.....66

*Р.Н. Трушкин, А.Е. Лубенников, П.Т. Сурков*

Лигатурные конкременты после трансплантации почки..... 76

*А.Б. Батько, В.Н. Забоин*

Номографический метод оценки индекса ионной активности мочи при кальций-оксалатном уrolитиазе..... 79

*С.А. Голованов, А.В. Сивков, А.М. Поликарпова, В.В. Дрожжева, М.И. Андрияхин, М.Ю. Просянников*

Метаболические факторы риска и формирование мочевых камней. Исследование III: Влияние рН мочи..... 84

**АНДРОЛОГИЯ**

*С.В. Котов, И.Э. Мамаев, А.Г. Юсуфов, Р.И. Гуспанов, Р.А. Перов, С.В. Беломытцев, Е.А. Пронкин, К.И. Глинин, А.В. Макаренченко, М.Б. Попова, М.А. Шоайдаров, К.К. Ахмедов, А.Ю. Сероухов*

Лапароскопический доступ при позадилоной аденомэктомии в сравнении с традиционным – малый опыт на фоне большого .....92

*С.С. Максимова, А.И. Неймарк*

Комплексное лечение больных хроническим абактериальным простатитом с использованием гиперкапнической гипоксии.....96

*Е.А. Ефремов, М.Н. Коршунов, О.В. Золотухин, Ю.Ю. Мадькин, С.С. Красняк*

Опыт применения комплексного препарата «Мираксант» у мужчин с идиопатическим бесплодием в условиях реальной клинической практики.....100

*Е.А. Ефремов, М.Н. Коршунов, О.В. Золотухин, Ю.Ю. Мадькин, С.С. Красняк*

Перспективное несравнительное клиническое исследование по изучению эффективности и безопасности биологически активной добавки «Альфа» в лечении пациентов с гипогонадизмом.....106

**ДЕТСКАЯ УРОЛОГИЯ**

*Т.М. Чиркина, Т.А. Душенкова, С.В. Ришук, Б.И. Асланов, В.Е. Мирский, М.И. Гурова, О.К. Булахова*

Эпидемиологическая оценка факторов риска варикоцеле у подростков..... 112

**РЕКОНСТРУКТИВНАЯ УРОЛОГИЯ**

*К.Х. Чибиров, С.А. Семенов, А.И. Горбунов, А.Ф. Семченко, Б.К. Комьяков, А.В. Куренков*

Выбор хирургического лечения у больных малым мочевым пузырем туберкулезной этиологии.....118

**НАУЧНЫЕ КОНФЕРЕНЦИИ**

*Т.С. Перепанова, В.А. Шадеркина*

Отчет о XII Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Рациональная фармакотерапия в урологии».....124

**UROLITHIASIS DISEASE**

*N.K. Gajiyev, V.A. Malkhasyan, D.V. Mazurenko, M.A. Guseynov, N.S. Tagirov*

Urolithiasis and metabolic syndrome. Pathophysiology of stone formation.....66

*R.N. Trushkin, A.E. Lubennikov, P.T. Surkov*

Ligature-induced calculus in post-renal transplant patients..... 76

*A.B. Batko, V.N. Zaboин*

A normographic method for calculating urinary ion activity in patients with calcium oxalate urolithiasis ..... 79

*S.A. Golovanov, A.V. Sivkov, A.M. Polikarpov, V.V. Drozhzheva, M.I. Andryukhin, M.Yu. Prosyannikov*

Metabolic risk factors and formation of urinary stones. Study III: Effect of urine pH..... 84

**ANDROLOGY**

*S.V. Kotov, I.E. Mamaev, A.G. Yusufov, R.I. Guspanov, R.A. Perov, S.V. Belomytsev, E.A. Pronkin, K.I. Glinin, A.V. Makarchenko, M.B. Popova, M.A. Shoydarov, K.K. Ahmedov, A.Yu. Seroukhov*

Laparoscopic access in retropubic adenomectomy versus traditional access. Little experience amidst a considerable one.....92

*S.S. Maksimova, A.I. Neymark*

Complex treatment of patients with chronic abacterial prostatitis using hypercapnic hypoxia.....96

*E.A. Efremov, M.N. Korshunov, O.V. Zolotukhin, Yu.Yu. Madyikin, S.S. Krasnyak*

Application of food supplement «Miraxant» complex drug for treating men with idiopathic sterility: a clinical case.....100

*E.A. Efremov, M.N. Korshunov, O.V. Zolotukhin, Yu.Yu. Madyikin, S.S. Krasnyak*

Prospective non-comparative study on the effectiveness and safety of Alpha, a dietary supplement for treating patients with hypogonadism.....106

**PEDIATRIC UROLOGY**

*T.M. Chirkina, T.A. Dushenkova, S.V. Rischuk, B.I. Aslanov, V.E. Mirskij, M.I. Gurova, O.K. Bulakhova*

Epidemiological assessment of risk factors of varicocele in adolescents..... 112

**RECONSTRUCTIVE UROLOGY**

*K.H. Chibirov, S.A. Semenov, A.I. Gorbunov, A.F. Semchenko, B.K. Komtyakov, A.V. Kurenkov*

The choice of surgical treatment of patients with contracted urinary bladders of tubercular etiology.....118

**SCIENTIFIC MEETINGS**

*T.S. Perepanova, V.A. Shaderkina*

Report on the XII All-Russian Scientific and Practical Conference with International Participation «Rational Pharmacotherapy in Urology».....124

# Распространенность симптомов нарушения функции нижних мочевых путей у мужчин по результатам популяционного исследования

**О.И. Аполихин<sup>1</sup>, А.В. Сивков<sup>1</sup>, О.В. Золотухин<sup>2</sup>, И.А. Шадёркин<sup>1</sup>, Д.А. Войтко<sup>1</sup>, М.Ю. Просянников<sup>1</sup>, В.М. Иванов<sup>3</sup>, С.А. Голованов<sup>1</sup>, М.И. Катибов<sup>1</sup>**

<sup>1</sup> НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина – филиал НМИЦ радиологии Минздрава России

<sup>2</sup> БУЗ ВО Воронежская областная клиническая больница №1, Россия, г. Воронеж

<sup>3</sup> БУЗ ВО «Бобровская РБ», Россия, Воронежская область, Бобровский район, г. Бобров

## Сведения об авторах:

Аполихин О.И. – д.м.н., профессор, чл.-корр. РАН, директор НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, e-mail: sekr.urology@gmail.com

Apolikhin O.I. – Dr. Sc, professor, cor.-member of RAS, director of N. Lopatkin Research Institute of urology and Interventional Radiology – branch of the National Medical Research Radiological Centre of Ministry of health of Russian Federation, e-mail: sekr.urology@gmail.com

Сивков А.В. – к.м.н., заместитель директора по науке НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, e-mail: uroinfo@yandex.ru

Sivkov A.V. – PhD, deputy director on scientific work of N. Lopatkin Research Institute of urology and Interventional Radiology – branch of the National Medical Research Radiological Centre of Ministry of health of Russian Federation, e-mail: uroinfo@yandex.ru

Золотухин О.В. – к.м.н., заместитель главного врача Воронежской областной больницы №1, главный уролог Воронежской области, e-mail: zolotuhin-o@yandex.ru

Zolotuhin O.V. – PhD, deputy chief doctor of the Voronezh regional hospital №1, chief urologist of the Voronezh region, e-mail: zolotuhin-o@yandex.ru

Шадёркин И.А. – заведующий отделом развития региональной урологии с группой телемедицины НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, e-mail: info@uroweb.ru

Shaderkin I.A. – head of the department of N. Lopatkin Research Institute of urology and Interventional Radiology – branch of the National Medical Research Radiological Centre of Ministry of health of Russian Federation, e-mail: info@uroweb.ru

Войтко Д.А. – к.м.н., научный сотрудник отдела развития региональной урологии НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, e-mail: 1987vda@mail.ru

Voitko D.A. – PhD, researcher of N. Lopatkin Research Institute of urology and Interventional Radiology – branch of the National Medical Research Radiological Centre of Ministry of health of Russian Federation, e-mail: 1987vda@mail.ru

Просянников М.Ю. – к.м.н., заведующий отделом мочекаменной болезни НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, e-mail: prosyannikov@gmail.com

Prosiannikov M.Yu. – PhD, head of the department of N. Lopatkin Research Institute of urology and Interventional Radiology – branch of the National Medical Research Radiological Centre of Ministry of health of Russian Federation, e-mail: prosyannikov@gmail.com

Иванов В.М. – главный врач БУЗ ВО «Бобровская РБ»

Ivanov V.M. – chief of the Bobrov district hospital

Голованов С.А. – д.м.н., руководитель группы клинической лабораторной научно-лабораторного отдела НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава, e-mail: sergeygo124@mail.ru

Golovanov S.A. – Dr. Sc., head of clinical laboratory group of scientific laboratory department, N.A. Lopatkin Scientific Research Institute of Urology and Interventional Radiology – Branch of the National Medical Research Centre of Radiology of the Ministry of Health of Russian Federation, e-mail: sergeygo124@mail.ru

Катибов М.И. – д.м.н., заведующий отделом общей и реконструктивной урологии НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, e-mail: mikatibov@mail.ru

Katibov M.I. – Dr.Sc., head of the department of general and reconstructive urology research Institute of urology and interventional radiology N. Lopatkin – branch of the National Medical Research Radiological Centre of Ministry of health of Russian Federation, e-mail: mikatibov@mail.ru

Симптомы нарушения функции нижних мочевых путей (СНМП) – широко распространены у мужчин старше 40 лет, оказывают значительное влияние на качество их жизни и приводят к существенным экономическим затратам [1,2]. Этот термин впервые был введен в практику в 2000 году [3]. СНМП – имеют многофакторную этиологию и неспецифичны в отношении широкого круга состояний. У мужчин наиболее часто их наблюдают при заболеваниях предстательной железы (доброкачественная гиперплазия, рак, проста-

тит), мочевого пузыря, уретры, синдроме хронической тазовой боли, нейрогенных нарушениях мочевых путей и тазового дна и пр. [4,5].

СНМП подразделяются на симптомы фазы накопления мочи (ирритативные), фазы опорожнения мочевого пузыря (обструктивные) и постмикционные. Выраженные СНМП вызывают беспокойство и снижают качество жизни пациентов.

Показано, что частота СНМП увеличивается с возрастом [6]. Большинство пожилых мужчин имеют хотя бы один симптом нарушения функции нижних мочевых путей. Поэтому с ростом продолжительно-

сти жизни населения прогнозируют увеличение числа мужчин, страдающих СНМП, что несомненно приведет к возрастанию экономических затрат на лечение [2].

В последние годы особое внимание уделяют т.н. модифицируемым факторам риска СНМП, к которым, в частности, относят метаболический синдром и его компоненты, которые могут стать потенциальной целью профилактических мероприятий [6]. Однако убедительных доказательств достоверной зависимости развития СНМП от данных факторов в настоящий момент не представлено [7].

Таким образом, информация об истинной распространенности и выраженности СНМП, как и связь их с факторами риска, представляет большой интерес не только с клинической точки зрения, но и с позиций организации здравоохранения на разных уровнях, включая общегосударственный. Такие данные могут быть получены в ходе популяционного исследования мужчин старших возрастных групп, однако в России до настоящего времени методологически правильно организованных популяционных исследований СНМП проведено не было.

Популяционное исследование, согласно определению Национального института рака США (NCI) – это исследование группы лиц из общей популяции, которая отражает основные характеристики популяции, такие как возраст, пол или состояние здоровья. Эта группа может быть изучена для решения различных задач, таких как ответ на применение лекарственных средств или оценка риска развития заболевания [8].

Согласно Encyclopedia of Behavioral Medicine, популяционные исследования направлены на получение ответов на изучаемые вопросы об определенной группе населения [9]. Ответы должны быть обобщающими для всей популяции, предусмотренной в гипотезе исследования, а не только для отдельных лиц, включенных в исследование. Данный подход рассматривают как внешний критерий валидности выводов исследования. Правильный выбор, а также надежную и достоверную идентификацию популяций, в которых исследуемые вопросы для конкретных групп населения могут быть изучены наиболее полно, относят к самым важным методологи-

ческим аспектам популяционных исследований.

Популяционные исследования могут быть различных типов: «случай-контроль»; кросс-секционные; исследования близнецов; проспективные или ретроспективные когортные исследования. Важным вопросом является выбор кандидатов для включения в исследование – они должны отражать специфические особенности всех лиц, составляющих изучаемую популяцию [9].

Таким образом, ни одно из ранее проведенных в нашей стране исследований не отвечает вышеперечисленным критериям из-за недостаточного охвата изучаемого контингента и низкой репрезентативности. Так, одна из подобных работ – «Симптомы нижних мочевых путей у мужчин Северо-Западного региона Российской Федерации: анализ результатов популяционного исследования», основана на опросе всего лишь 201 респондента из 12 млн. мужчин, проживающих в указанном регионе [10].

Все вышесказанное и определяет актуальность настоящей работы.


## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В 2013 – 2016 гг. НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России при содействии Администрации и Минздрава Воронежской области в рамках региональной программы «Урология, мужское здоровье и активное социальное долголетие» (Программа) провел в Воронежской области, в том числе в Новохоперском и Бобровском районах, популяционное исследование распространенности СНМП у муж-

чин, в ходе которого оценивали зависимость СНМП от возраста и ряда других антропометрических показателей. Среди взрослого населения Воронежской области болезни органов мочеполовой системы в общей структуре первичной заболеваемости занимают 4-е место (8,7%) [11]. Всего в Воронежской области за 4 года реализации Программы было обследовано 88% мужского населения региона старше 45 лет с использованием анкеты IPSS. Из этого числа 22,0% были направлены к амбулаторному урологу с клинически значимыми СНМП и подозрением на ДГПЖ. У 9,0% всех опрошенных и 41,0% от направленных на обследование диагноз ДГПЖ был подтвержден. В итоге, прооперировано по поводу ДГПЖ 3,1% от числа прошедших анкетирование и 35,1% от числа пациентов с подтвержденным диагнозом [11].

В настоящий анализ вошли данные о распространенности СНМП, полученные по результатам анкетирования мужчин возрастной группы 40-69 лет, проживающих на территории Бобровского района Воронежской области. Всего на данной территории на момент исследования проживали 50442 жителей: городское население – 21135 человек; сельское население – 29307 человек; мужчин – 23707 (48%); женщин – 26229 (52%). Пожилых людей за пределами трудоспособного возраста было 13114 (более 25%) человек.

Бобровский район был выбран с учетом того, что состав его жителей по полу и возрасту отражает популяцию Воронежской области, которая, в целом, соответствует структуре народонаселения центральных регионов России. Так, на 2017 год в Бобровском районе, Воронежской области и Центральном Федеральном округе проживали 5442, 415000 и 16054610 мужчин изучаемой возрастной категории, соответственно (табл. 1).

В исследовании приняли участие 4876 (89,5%) из 5442 мужчин возрастной группы 40-69 лет, 

**Таблица 1. Процентное распределение мужского населения по возрастным группам**

Регион / Возраст	40 – 49	50 – 59	60 – 69
Бобровский район	28,1	41,1	30,1
Воронежская область	36,2	39,2	25,2
ЦФО	33,6	36,2	29,4

ранее не оперированных по поводу ДГПЖ. Минимальная расчетная выборка для получения репрезентативного результата по изучаемой популяции должна составлять не менее 1249 респондентов. Расчет осуществляли по формуле:

$$n = (t^2 \cdot \sigma^2 \cdot N) / (N \cdot \Delta^2 + t^2 \cdot \sigma^2)$$

где: n – объем выборочной совокупности,  $\Delta$  – величина допустимой ошибки в долях, N – величина генеральной совокупности, t – коэффициент доверия (критерий достоверности),  $\sigma$  – дисперсия или мера рассеивания исследуемого признака, характеризующая величину отклонения от средних величин в генеральной совокупности [12].

В ходе исследования изучали распространенность и выраженность СНМП по данным анкеты IPSS и их зависимость от роста-весовых показателей. На основании суммы баллов IPSS мужчин разделили на 3 группы: с незначительными (1-7), умеренными (8-19) и выраженными (>19) симптомами.

Рост респондентов измеряли в сантиметрах. По этому параметру мужчин подразделили на 5 групп: до 150 см; 150-159 см; 160-169 см; 170-179 см; 180 см и более.

Индекс массы тела (ИМТ) измеряли в баллах по формуле:

$$\text{вес (кг)} / \text{рост (м}^2\text{)}.$$

По этому показателю, согласно классификации ВОЗ 2015 года, участников исследования разделили на 4 группы: менее 18,5; 18,5-24,9; 25-29,9; 30 и более баллов [13].

Окружность талии мужчин измеряли в сантиметрах. Согласно ре-

комендациям ВОЗ, по этому показателю всех респондентов разделили на 3 группы: менее 94 см; 94-102 см; свыше 102 см [13].

Статистическую обработку данных выполнили с использованием пакета прикладных программ «MedCalc, version 17.7.2». Оценка динамики количественных показателей проведена с помощью непараметрического метода – коэффициента корреляции Спирмена и t-критерия Стьюдента. Изменение признака с течением времени считали достоверным при  $p < 0,05$ . Показатель для коэффициента корреляции (r) равнялся от -1 до +1. При этом,  $r < 0,3$  – показатель слабой тесноты связи; 0,4-0,7 – показатель умеренной тесноты связи, а значение  $> 0,7$  – показатель высокой тесноты связи.

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Среди респондентов исследования преобладали мужчины возрастной группы 50-59 лет: 2045 (41,9%). Средний возраст обследуемых составил  $54,7 \pm 0,1$  лет (диаграмма 1).

В исследованной популяции средняя величина IPSS составила  $2,8 \pm 0,1$  баллов. Показательно, что в общей популяции у 2035 (41,7%) мужчин СНМП отсутствовали. Число мужчин, предъявивших хоть какие-либо жалобы, связанные с нарушением мочеиспускания, составило 2841 (58,2%), при этом средний балл IPSS у них был равен  $4,7 \pm 0,1$ . У 2306 (47,2%) имелись место лишь незначительные СНМП (IPSS 1-7 баллов),

у 496 (10,2%) – умеренные (IPSS 8-19) и у 39 (0,8%) – выраженные (IPSS > 19). Средний балл IPSS в группах с наличием симптомов составил:  $2,4 \pm 0,1$ ;  $13,8 \pm 0,1$  и  $24,5 \pm 0,5$ , соответственно. Среди участников исследования с наличием жалоб суммарная доля респондентов с умеренными и выраженными СНМП (IPSS > 8) составила 18,8%, только с умеренными – 17,5%, а с выраженными – 1,3%. При этом, число мужчин с IPSS > 8 баллов по возрастным группам распределилось следующим образом: 40-49 лет – 4,9%; 50-59 лет – 9,4%; 60-69 лет – 18,8%.

Наиболее частым из всех симптомов оказалась ноктурия: в изучаемой популяции ее выявили у 52,0% (n=2535) обследованных мужчин. Ноктурия составила 29,7% от всех СНМП. Доля других симптомов оказалась скромнее: от 9,2 до 15,0% (диаграмма 2).

Для дальнейших корреляционных расчетов в зависимости от выраженности СНМП респонденты были разделены на группы: IPSS > 1 балла – 2841 (100,0% или 58,2% всей популяции); IPSS > 8 баллов – 535 (18,8% или 11,0% всей популяции); IPSS > 19 баллов – 39 (1,3% или 0,8% всей популяции) мужчин. Средний показатель IPSS в группах составил:  $4,7 \pm 0,1$ ;  $14,7 \pm 0,2$  и  $24,5 \pm 0,5$  баллов, соответственно.

Наряду с оценкой каждого симптома в отдельности был проведен групповой анализ СНМП в зависимости от фазы мочеиспускания: симптомы фазы накопления (ирритативные) и опорожнения

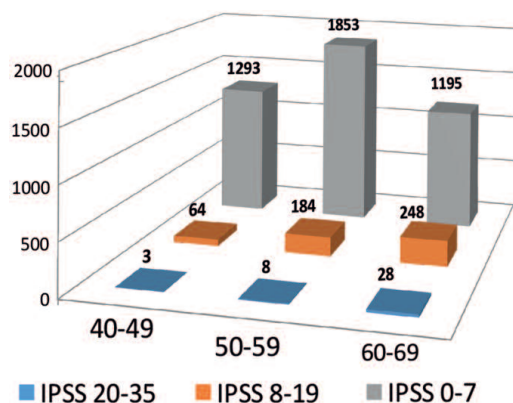


Диаграмма 1. Возрастное распределение респондентов исследования (в абсолютных значениях)



Диаграмма 2. Частота положительных ответов на отдельные вопросы анкеты IPSS (аб. число, %)



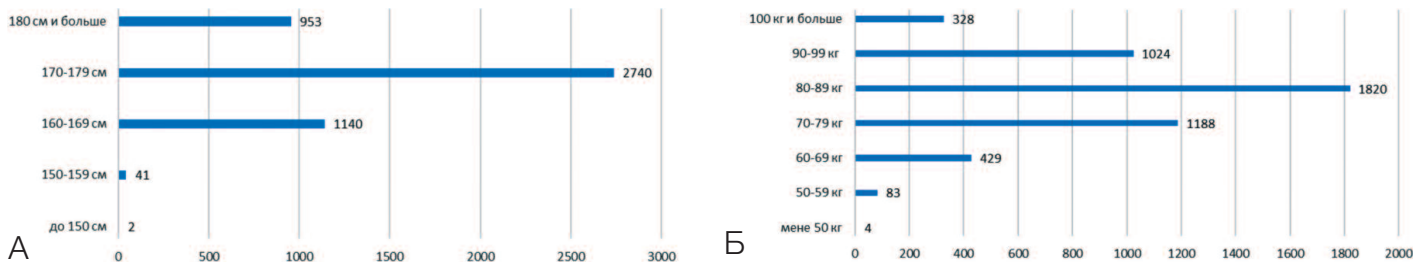


Диаграмма 4. Распределение респондентов исследования в общей популяции: А – по росту (см), Б – по массе тела (кг)

(обструктивные). Оказалось, что у пациентов с умеренными и выраженными СНМП преобладала обструктивная симптоматика, тогда как в группе с незначительными симптомами – достоверных различий не наблюдали (диаграмма 3).

Средний рост участников исследования составил 174,3±0,1 см, причем у 56,2% (n=2740) респондентов он находился в пределах 170-179 см. Средний рост респондентов с IPSS > 1 был равен 174,0±0,2 см. Во всех группах выраженности СНМП средние показатели роста были практически одинаковы: (174-175,5 см) и по группам достоверно не различались.

Большинство участников исследования – 37,3% (n=1820) имели массу тела 80-89 кг, средний показатель – 83,5±0,2 кг. Во всех группах выраженности СНМП значения средней массы тела достоверно не различались. Вес свыше 90 кг зарегистрирован у 27,7%

(n=1352) мужчин в общей исследуемой популяции, у 29,3% (n =832) – с наличием СНМП и у 23,7% (n = 127) – в группе с умеренными и выраженными СНМП (диаграмма 4 А-Б).

Основная группа мужчин 58,0% (n =2827) в исследуемой популяции имела ИМТ равный 25-29,9 кг/м<sup>2</sup>, соответствующий стадии предожирения. Остальные группы по ИМТ варьировали от 0,4% – ИМТ< 18,5 до 21,8% – ИМТ 18,5-24,9. Средний показатель ИМТ был равен 27,5±0,1. Полученные данные указывают на преобладание в мужской популяции 40-69 лет избыточной массы тела, что является установленным фактором риска многих заболеваний. В общей изучаемой популяции, как и в группах с незначительными и умеренными/выраженными СНМП разница показателей ИМТ была статистически незначимой (диаграмма 5).

Большинство респондентов 52,1% (n=2542) имели окружность талии менее 94 см (диаграмма 6). Средний размер окружности талии составил: в общей популяции – 93,2±0,2 см, в группе с IPSS>1 – 93,0±0,2 см; с IPSS>8 – 91,4±0,5 см.

Анализ зависимости СНМП от возраста в группе пациентов с наличием СНМП показал, что в старшей возрастной группе число мужчин с незначительной симптоматикой оказалось на 10% меньше, чем в группе 40-49 летних: 84,7% и 74,7%, соответственно. Одновременно с увеличением возраста зарегистрирован рост числа пациентов с умеренными и выраженными СНМП: для IPSS 8-19 – с 14,7% до 23,4%, а для IPSS 20-35 – с 0,6% до 1,9%, соответственно (диаграмма 7).

Корреляционный анализ подтвердил прямую зависимость выраженности СНМП от возраста:

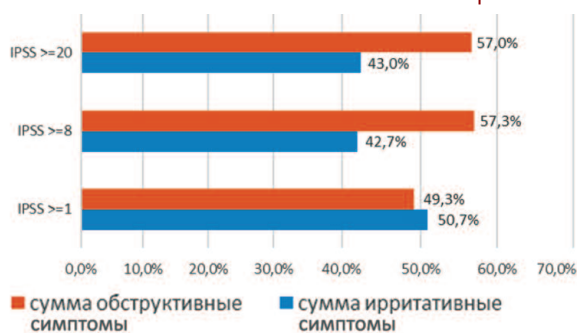


Диаграмма 3. Соотношение симптомов фаз накопления и опорожнения у пациентов с различной выраженностью СНМП (в %)

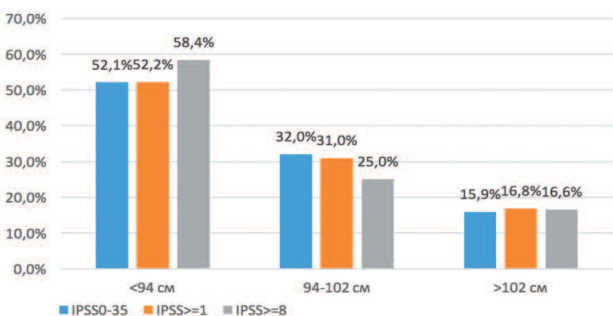


Диаграмма 6. Долевое распределение размера окружности талии относительно выраженности СНМП (%)

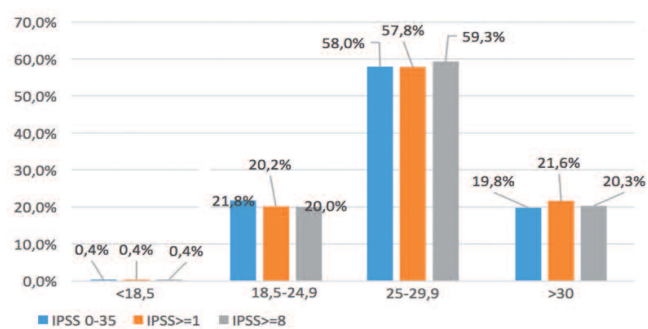


Диаграмма 5. Долевое распределение показателей ИМТ относительно выраженности СНМП

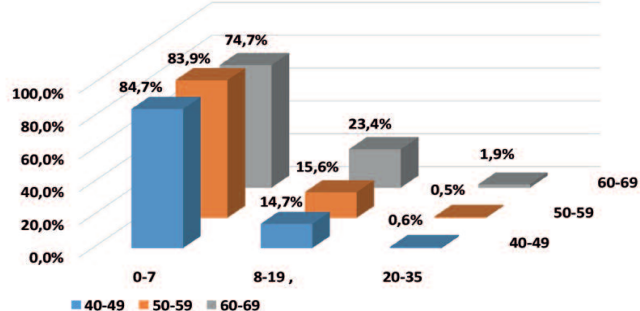


Диаграмма 7. Зависимость выраженности СНМП от возраста (%) в группе пациентов с IPSS > 1

$p < 0,0001$ ,  $r = 0,284$  (рис. 1). Последующий стратификационный анализ по отдельным вопросам анкеты IPSS также показал прямую зависимость увеличения с возрастом как выраженности симптомов фаз наполнения и опорожнения, так и каждого симптома в отдельности:  $p < 0,0001$ ,  $r = 0,3$ .

Анализ зависимости СНМП от средних показателей возраста, роста, массы тела и ИМТ респондентов показал наличие достоверных раз-

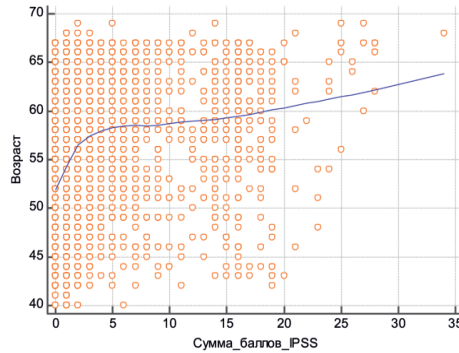


Рис. 1. Корреляция суммы баллов IPSS с возрастом

Таблица 2. Сравнение показателей возраста, роста, массы тела, ИМТ, окружности талии в группах здоровых мужчин и с наличием СНМП

	IPSS = 0	IPSS > 1	IPSS > 8	IPSS > 20
Число респондентов	2035	2841	535	39
Средний возраст (лет) <i>p</i>	52,0±0,2	56,7±0,2 <b>&lt; 0,001</b>	58,8±0,2 <b>&lt; 0,001</b>	62,15±2,6 <b>&lt; 0,001</b>
Средний рост (см) <i>p</i>	174,6±0,2	174,0±0,2 <b>0,002</b>	175,0±0,2 0,32	175,6±1,1 0,33
Средняя масса тела (кг) <i>p</i>	83,0±0,2	83,9±0,2 <b>0,007</b>	83,6±0,2 0,31	86,7±2,1 0,05
Средний ИМТ (кг/м <sup>2</sup> ) <i>p</i>	27,2±0,2	27,7±0,6 <b>&lt; 0,001</b>	27,5±0,6 0,08	28,1±0,6 0,10
Средний размер окружности талии (см) <i>p</i>	93,3±0,2	93,1±0,2 0,62	91,4±0,5 <b>0,001</b>	91,7±2,7 0,40
Средний балл IPSS	0	4,7±0,1	14,7±0,1	24,5±0,5

*p* - достоверность различия, *t* - тест Стьюдента

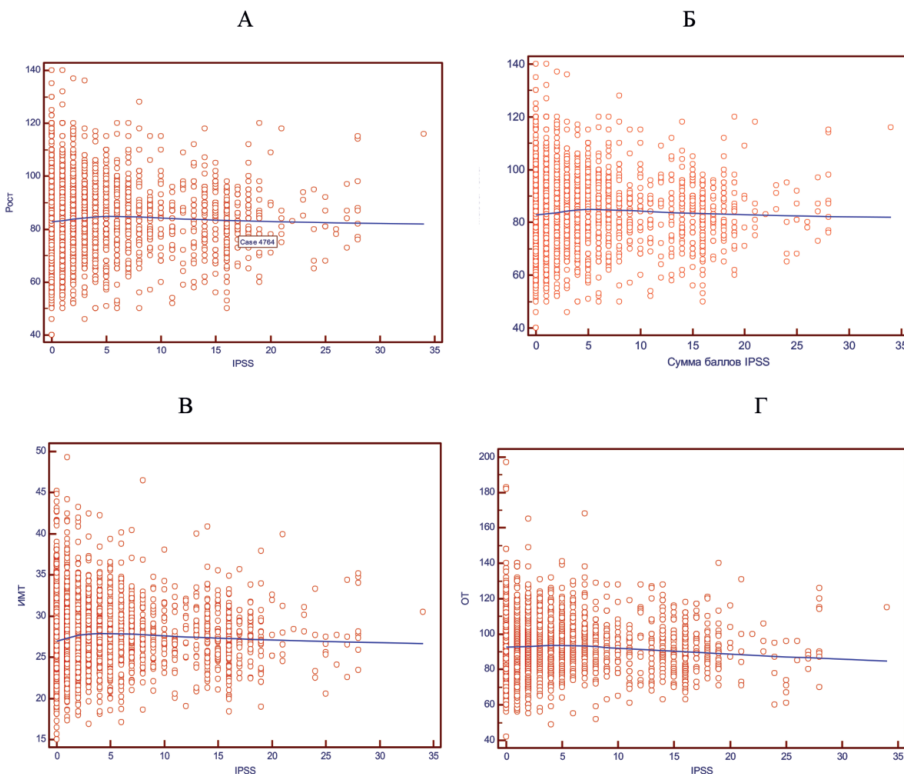


Рис. 2. Корреляция суммы баллов IPSS в общей популяции: А - с ростом, Б - с массой тела, В - с ИМТ, Г - с окружностью талии.

личий между значениями у здоровых пациентов (IPSS=0) и мужчин с СНМП (IPSS>1). Однако сравнительный анализ групп пациентов с IPSS = 0 и IPSS > 8 и IPSS > 20 не выявил достоверных различий, за исключением показателей возраста ( $p < 0,0001$ ) и величины окружности талии ( $p < 0,001$ ) у респондентов с IPSS>8 (табл. 2).

Корреляционный анализ в общей популяции не выявил зависимости между суммой баллов IPSS респондентов, их ростом, массой тела, ИМТ и окружностью талии (рис. 2 А-Г), так как коэффициент корреляции был близок к 0 (табл. 3).

## ОБСУЖДЕНИЕ

В настоящей работе, как и в большинстве научных публикаций описывающих распространенность СНМП по результатам популяционных исследований, была подтверждена прямая корреляция симптомов нарушенного мочеиспускания с возрастом [14,15].

Общая распространенность СНМП (IPSS > 1) в исследованной популяции составила 58,2% и оказалась сравнимой с данными многих других популяционных исследований, проведенных в странах Европы, Азии, Северной Америки и Австралии. По данным European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC), распространенность СНМП, в среднем, составила чуть больше 60%: в Канаде и странах Европы – 64,3%; в Корее, Китае, Тайване и других странах Азии – 61,4% [16,17].

Ноктурия, как и в других исследованиях, являлась наиболее частым СНМП – ее выявили у 52,0% обследованных мужчин, что составило 29,7% от всех СНМП.

С клинической точки зрения особо важна информация о распространенности умеренных и выраженных СНМП (IPSS>8), когда пациенты нуждаются в динамическом наблюдении и/или лечении. Анализ

Таблица 3. Зависимость выраженности СНМП от возраста, роста, веса тела, ИМТ и окружности талии здоровых мужчин и с наличием СНМП

	IPSS = 0	IPSS > 1	IPSS > 8	IPSS > 20
<b>Число респондентов</b>	2035	2841	535	39
<b>Средний возраст (лет)</b> <i>p</i> <i>r</i>	52,0±0,2	56,7±2,6 <b>&lt; 0,001</b> 0,2	58,8±2,6 <b>&lt; 0,001</b> 0,3	62,15±2,6 <b>&lt; 0,001</b> 0,5
<b>Средний рост (см)</b> <i>p</i> <i>r</i>	174,6±0,2	174,0±2,5 0,06 0,03	175,0±2,6 <b>0,01</b> 0,1	175,6±2,6 0,01 <b>0,4</b>
<b>Средняя масса тела (кг)</b> <i>p</i> <i>r</i>	83,0±0,2	83,9±3,4 0,54 0,01	83,6±3,4 0,35 0,04	86,7±3,6 0,17 <b>0,2</b>
<b>Средний ИМТ (кг/м<sup>2</sup>)</b> <i>p</i> <i>r</i>	27,2±0,2	27,7±1,9 0,71 0,006	27,5±1,9 0,64 -0,02	28,1±2,0 0,92 0,01
<b>Средний размер окружности талии (см)</b> <i>p</i> <i>r</i>	93,3±0,2	93,1±3,5 <b>0,02</b> -0,04	91,4±3,7 0,49 -0,02	91,7±4,2 0,55 0,09

*p* - достоверность зависимости, *r* - коэффициент Спирмена

Таблица 4. Сравнительные данные о распространенности СНМП (IPSS > 8) у мужчин по данным популяционных исследований [18-32]

Исследования	Регион	Возраст респондентов (лет)	IPSS > 8
Horchani A et al., 2007 [18]	Тунис	> 50	9,4%
Tan H.Y. et al., 1997 [19]	Сингапур	> 40	10,0%
<b>Настоящее исследование, 2018</b>	Россия	40-69	11,0%
Cho K.S. et al., 2001 [20]	Южная Корея	40-79	16,0%
Temml C. et al., 2003 [21]	Австрия	> 40	22,6%
Norman R. W. et al., 1994 [22]	Канада	> 50	23,0%
Safarinejad M.R et al., 2008 [23]	Иран	> 40	23,8%
Gu F., 1997 [24]	Китай	> 40	25,3%
Overland G.B et al., 2001 [25]	Норвегия	55-70	29,0%
Girman C.J. et al., 1994 [26]	США	40-79	33,0%
Sarma A.V. et al., 2004 [27]	США	40-79	38,9%
Tsukamoto T. et al., 1995 [28]	Япония	40-79	41,0%
Tantiwong A. et al., 2002 [29]	Таиланд	> 60	41,3%
Teh G.C. et al., 2001 [30]	Малайзия	> 50	42,5%
Taylor B.C. et al., 2006 [31]	США	> 65	46,2%
Flam T. et al., 2003 [32]	Франция	> 50	49,4%

Таблица 5. Сравнительные данные о распространенности СНМП (IPSS > 8) в общей популяции мужчин (%) в различных возрастных группах (модифицировано по Нотта Y. et al., 1997) [33]

Исследования	Возраст респондентов (лет)		
	40-49	50-59	60-69
Настоящее исследование	4,9	9,4	18,8
Азия	18	29	40
Австралия	-	36	33
США	12	17	23
Канада	-	15	27
Франция	-	8	14
Нидерланды	-	26	30

данных ряда зарубежных популяционных эпидемиологических исследований показал, что мужчин с такими симптомами наблюдали в 10,0 – 49,4% случаев (табл. 4). В настоящем исследовании распространенность СНМП в общей популяции (IPSS > 8) составил 11,0%, а в группе пациентов с наличием каких-либо симптомов – 18,8 % что по значению оказалось близким к показателю Сингапура, Туниса и Южной Кореи (табл. 4) [18-32].

В Бобровском районе мужчин с IPSS ≥ 8 оказались примерно на 1,0% – 1,6% больше, чем в Сингапуре и Тунисе, соответственно, но намного меньше, чем по данным большинства других исследований: в США, Японии, Таиланде, Франции, Малайзии и др. При анализе этих данных необходимо иметь в виду различие возрастных интервалов включения респондентов в исследование. Очевидно, что в старших возрастных группах частота СНМП будет существенно выше. Так, при сравнении распространенности СНМП в различных возрастных группах, полученные нами данные оказались существенно ниже, чем в Нидерландах, США, Канаде, Австралии, Азии и близки лишь к показателям Франции (табл. 5) [33].

Имеющиеся различия в частоте СНМП между регионами и странами можно объяснить, отчасти, как географической, расово-национальной принадлежностью мужчин, отличиями в их образе жизни, питании, так и психо-эмоциональными особенностями восприятия симптомов в разных популяциях или особенностями строения предстательной железы. Например, известно, что предстательная железа китайских мужчин содержит значительно больше железистых элементов, но меньше гладкомышечной и соединительной ткани, относительно мужчин белой расы. У корейских мужчин переходная зона занимает больше места по отношению к общему

объему предстательной железы, по сравнению с европейцами и латиноамериканцами [34,35].

Показательно, что в исследованной популяции преобладали мужчины с ИМТ более 25 (77,8%). Полученные данные согласуются с материалами Всемирной организации здравоохранения, согласно оценке которой более миллиарда человек в мире (13,5%) имеют избыточный вес, тогда как в России – 60% взрослого населения страны имеют ИМТ более 25 [36].

В научной литературе нет единого мнения относительно связи СНМП с ожирением. По одним данным, согласно метаанализу включившему 19 исследований, была обнаружена положительная связь между ИМТ и СНМП, обусловленными ДГПЖ [37,38]. По другим – корреляции между СНМП и ожирением не получено, но выявлена связь между СНМП и другими компонентами метаболического синдрома, в первую очередь – сахарным диабетом 2 типа [39,40]. В отдельных работах показана связь ожирения с объемом предстательной железы, но не с СНМП [41]. Кроме

того, в одной из публикаций продемонстрировано отсутствие улучшения или ухудшения мочеиспускания при изменении массы тела [42]. Также могут иметь значение и методологические особенности проведенных исследований.

В настоящем исследовании мы не получили достоверной связи между СНМП, массой тела, ИМТ и окружностью талии. Разница при сравнении групп здоровых мужчин и респондентов с наличием умеренных и выраженных СНМП оказалась статистически незначимой. Не удалось также установить зависимости симптомов фаз накопления и опорожнения от антропометрических показателей.

Данные о распространенности СНМП по результатам популяционного исследования позволяют получить ориентировочное представление о числе мужчин 40-69 лет с умеренными и выраженными симптомами нарушения мочеиспускания, проживающих в Российской Федерации. Так, если согласно статистическому сборнику Росстата в 2016 году в стране проживало примерно 25 695 000 мужчин в возрасте 40-

69 лет [36], то с учетом материалов настоящего исследования расчетное число мужчин с умеренными и выраженными СНМП, нуждающихся в наблюдении и лечении, составляет не менее 2 624 300 человек или 10,2% данной возрастной группы (табл. 6).

## ВЫВОДЫ

Распространенность СНМП у мужчин 40-69 лет, по данным первого масштабного корректно методически оформленного популяционного эпидемиологического исследования СНМП в России, проведенного в Бобровском районе Воронежской области, составила: для IPSS>1 – 58,2%, а для IPSS>8 – 11,0%. Частота умеренных и выраженных СНМП (IPSS>8) в общей популяции мужчин прогрессивно увеличивалась с возрастом: с 4,9 до 18,8%.

Не подтверждена связь общей суммы баллов IPSS с ростом-весовыми показателями респондентов, как и зависимость от них выраженности симптомов фаз накопления и опорожнения.

Результаты исследования позволили ориентировочно определить число мужчин 40-69 лет с умеренными и выраженными СНМП, проживающих в Российской Федерации, которое составляет не менее 2624,3 тыс. человек. ■

Таблица 6. Расчетное число мужчин с IPSS > 8, проживавших в РФ в 2016 году

Возраст	Число мужчин всего	Мужчины с СНМП (в %)	Ожидаемое число мужчин с СНМП
40 - 49 лет	9 326 000	4,9	457 000
50 - 59 лет	9 681 000	9,4	910 000
60 - 69 лет	6 688 000	18,8	12 573 000

**Ключевые слова:** симптомы нижних мочевых путей (СНМП), популяционное исследование, распространенность, корреляция с ростом-весовыми показателями, выраженностью симптомов фаз накопления и опорожнения, прогнозирование числа мужчин с СНМП.

**Key words:** lower urinary tract symptoms (LUTS), population study, prevalence, correlation with height and weight indices, correlation with severity of symptoms of accumulation and emptying phases, forecasting the number of men with LUTS.

### Резюме:

**Введение.** В России до настоящего времени методологически правильно организованных популяционных исследований СНМП проведено не было. В связи с этим с 2013 по 2016 гг. НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина провел в Бобровском районе Воронежской области популяционное исследование распространенности СНМП у мужчин с оценкой зависимости симптомов от возраста и ряда других антропометрических показателей.

### Summary:

#### Prevalence of lower urinary tract symptoms in men according to the results of population research

O.I. Apolikhin, A.V. Sivkov, O.V. Zolotukhin, I.A. Shaderkin, D.A. Voytko, M.Yu. Prosyannikov, V.M. Ivanov, S.A. Golovanov, M.I. Katibov

**Introduction.** In Russia, until now, methodologically correctly organized population studies of LUTS have not been conducted. In this regard, from 2013 to 2016. Research Institute of Urology and Interventional Radiology. N.A Lopatkin conducted a population-

**Материалы и методы.** Исследуемая популяция – мужчины 40-69 лет, разделенные на возрастные группы: 40-49; 50-59; 60-69. Методы исследования: анкетирование с помощью опросника IPSS, измерение роста (см), окружности талии (см), веса (кг), расчет индекса массы тела – ИМТ (кг/м<sup>2</sup>). Статистическая обработка данных с определением связи СНМП с возрастом и антропометрическими показателями.

**Результаты.** Обследовано 4876 мужчин, средний возраст 54,7 ± 0,1. Средний балл IPSS в общей популяции 2,8 ± 0,1 балла, а в группе с наличием СНМП (IPSS>1) – 4,7 ± 0,1. Распределение респондентов, в зависимости от выраженности СНМП: IPSS 1-7 (n=2306) – 47,3%; IPSS 8-19 (n=496) – 10,2%; IPSS >19 (n=39) – 0,8%. Средний балл IPSS в группах составил: 2,4 ± 0,1; 13,8 ± 0,1 и 24,5 ± 0,5, соответственно. Доля респондентов в общей популяции с IPSS > 8 составила 11,0%, 18,8% среди всех пациентов с наличием СНМП. Число мужчин с IPSS > 8 баллов по возрастным группам распределилось следующим образом: 40-49 лет – 4,9%; 50-59 лет – 9,4%; 60-69 лет – 18,8%. Наиболее частым из всех симптомов оказалась ноктурия, ее выявили у 52,0% (n=2535), что составило 29,7% от всех СНМП. Доля других симптомов оказалась скромнее: от 9,2 до 15,0%. Антропометрические показатели: рост 174,3±0,1 см.; вес тела 83,5±0,2 кг.; ИМТ 27,5±0,1; окружность талии 93,2±0,2 см. Статистический анализ подтвердил прямую зависимость выраженности СНМП от возраста:  $p<0,0001$ ,  $r = 0,284$ . Сравнительный анализ показал, что мужчины с IPSS > 1 были старше, имели достоверно ( $p<0,05$ ) большие показатели массы тела и ИМТ, при несколько меньшем росте, по сравнению с группой без симптомов. Однако, сравнительный анализ групп IPSS = 0 и IPSS > 8 и IPSS>20 не выявил достоверных различий ( $p>0,05$ ), за исключением показателей возраста ( $p<0,0001$ ) и величины окружности талии ( $p < 0,001$ ) у респондентов с IPSS > 8. Корреляционный анализ в общей популяции не выявил зависимости между суммой баллов IPSS респондентов и их ростом, массой тела, ИМТ, окружностью талии.

**Выводы.** Распространенность СНМП у мужчин 40-69 лет в исследуемом регионе составила для IPSS > 1 – 58,2%, а для IPSS > 8 – 11,0%. Частота умеренных и выраженных СНМП (IPSS > 8) прогрессивно увеличивалась с возрастом: с 15,3 до 26,2%. Не подтверждена связь общей суммы баллов IPSS с ростов-весовыми показателями респондентов, как и зависимость от них выраженности симптомов фаз накопления и опорожнения.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

based study of the prevalence of LUTS in men in the Bobrovsky district of the Voronezh region, with an assessment of the dependence of symptoms on age and a number of other anthropometric indicators.

**Materials and methods.** The study population is 40-69 years old men, divided into age groups: 40-49; 50-59; 60-69. Methods of research: questionnaire using the IPSS questionnaire, measurement of height (cm), waist circumference (cm), weight (kg), body mass index calculation – BMI (kg/m<sup>2</sup>). Statistical processing of data with the definition of the relationship of LUTS with age and anthropometric indicators.

**Results.** 4876 men were examined, the average age was 54.7 ± 0.1. The mean score of IPSS in the general population is 2.8 ± 0.1 points, and in the group with LUTS (IPSS > 1) – 4.7 ± 0.1. Distribution of respondents, depending on the severity of LUTS: IPSS 1-7 (n = 2306) – 47.3%; IPSS 8-19 (n = 496) – 10.2%; IPSS > 19 (n = 39) – 0.8%. The average score of IPSS in the groups was: 2.4 ± 0.1; 13.8 ± 0.1 and 24.5 ± 0.5, respectively. The proportion of respondents in the general population with IPSS > 8 was 11.0%, 18.8% among all patients with LUTS. The number of men with IPSS > 8 points by age group was distributed as follows: 40-49 years – 4.9%; 50-59 years – 9.4%; 60-69 years old – 18.8%. The most frequent of all the symptoms was nocturia, it was revealed in 52.0% (n = 2535), which accounted for 29.7% of all LUTS. The share of other symptoms was modest: from 9.2 to 15.0%. Anthropometric indicators: height 174.3 ± 0.1 cm; body weight 83.5 ± 0.2 kg; BMI 27.5 ± 0.1; waist circumference 93.2 ± 0.2 cm. Statistical analysis confirmed a direct relationship between the severity of LUTS and age:  $p < 0.0001$ ,  $r = 0.284$ . A comparative analysis showed that men with IPSS > 1 were older, had significant ( $p < 0.05$ ) large body mass and BMI, with a slightly smaller growth, compared with the group without symptoms. However, the comparative analysis of IPSS = 0 and IPSS > 8 and IPSS > 20 did not reveal significant differences ( $p > 0.05$ ), except for age indices ( $p < 0.0001$ ) and waist circumference ( $p < 0.001$ ) in respondents with IPSS > 8. Correlation analysis in the general population did not reveal a relationship between the sum of IPSS respondents' scores and their rostum, body weight, BMI, waist circumference.

**Conclusion.** The prevalence of LUTS in men 40-69 years in the study region was > 1 – 58.2% for IPSS>, and for IPSS > 8 – 11.0%. The incidence of moderate and severe LUTS (IPSS > 8) progressively increased with age: from 15.3 to 26.2%. The relationship between the total sum of IPSS scores and the weight-for-weight indicators of respondents was not confirmed, nor was the dependence on them of the symptoms of the phases of accumulation and emptying.

Authors declare lack of the possible conflicts of interests.

## ЛИТЕРАТУРА

- Jairam R, Drossaerts J, Vrijens D, Leue C, van Kerrebroeck P, van Koeveringe G. Affective symptoms and quality of life in patients with voiding or storage dysfunction: Results before and after sacral neuromodulation: A prospective follow-up study. *Neurourol Urodyn*. 2018 Mar 5. doi: 10.1002/nau.23527.
- Taub DA, Wei JT. The economics of benign prostatic hyperplasia and lower urinary tract symptoms in the United States. *Curr Urol Rep*, 2006;7(4): 272-81.
- Gravas S, Bach T, Drake M, Gacci M, Gratzke C, Herrmann TRW, et al. Treatment of Non-neurogenic Male LUTS. URL: <http://uroweb.org/guideline/treatment-of-non-neurogenic-male-luts/>
- Kupelian V, Wei JT, O'Leary MP, Kusek JW, Litman HJ, Link CL, et al. Prevalence of lower urinary tract symptoms and effect on quality of life in a racially and ethnically diverse random sample: the Boston Area Community Health (BACH) Survey. *Arch Intern Med* 2006. 166(21): 2381-7. doi: 10.1001/archinte.166.21.2381
- Ficarra V, Rossanese M, Zazzara M, Giannarini G, Abbinante M, Bartoletti R, et al. The role of inflammation in lower urinary tract symptoms (LUTS) due to benign prostatic hyperplasia (BPH) and its potential impact on medical therapy. *Curr Urol Rep* 2014;15(12): 463. doi: 10.1007/s11934-014-0463-9
- Martin SA, Haren MT, Marshall VR, Lange K, Wittert GA. Prevalence and factors associated with uncomplicated storage and voiding lower urinary tract symptoms in community-dwelling Australian men. *World J Urol* 2011; 29(2): 179-184. doi: 10.1007/s00345-010-0605-8
- Gacci M, Sebastianelli A, Salvi M, De Nunzio C, Vignozzi L, Corona G, et al. Benign prostatic enlargement can be influenced by metabolic profile: results of a multicenter prospective study. *BMC Urol* 2017 4;17(1):22. doi: 10.1186/s12894-017-0211-9.
- National Cancer Institute Dictionary of Cancer Terms. URL: <https://www.cancer.gov/publications/dictionaries/cancer-terms?cdrid=561718>
- Encyclopedia of Behavioral Medicine. [Gellman M., Turner R. Eds.]. Springer, 2013, P. 1507-1508.
- Корнеев И.А., Алексеева Т.А., Аль-Шукри С.Х., Пушкарь Д.Ю. Симптоматика нижних мочевых путей у мужчин Северо-Западного региона Российской Федерации: анализ результатов популяционного исследования. *Урологические Ведомости* 2016;6(1): 5-9.
- Аполихин О.И., Алексеев Б.Я., Сивков А.В., Катибов М.И., Золотухин О.В., Шадеркин И.А., Просяников М.Ю., Войтко Д.А. Предварительные результаты многоцентрового популяционного исследования рака предстательной железы «Новохоперск». *Экспериментальная и клиническая урология* 2016;(4): 4-8.

12. Расчет размера выборки. URL: <http://socioline.ru/rv.php>.
13. Всемирная организация здравоохранения. Ожирение и избыточный вес. URL: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/ru>.
14. Cambroner SJ, Errando Smet C. Prevalence of storage lower urinary tract symptoms in male patients attending Spanish urology office. Urinary urgency as predictor of quality of life. *Actas Urol Esp* 2016;40(10):621-627. doi: 10.1016/j.acuro.2016.04.012.
15. Soler R, Gomes CM, Averbek MA, Koyama M The prevalence of lower urinary tract symptoms (LUTS) in Brazil: Results from the epidemiology of LUTS (Brazil LUTS) study. *NeuroUrol Urodyn* 2017 Nov 6. doi: 10.1002/nau.23446.
16. Irwin DE, Milsom I, Hunskaar S, Reilly K, Kopp Z, Herschorn S, et al. Population-Based Survey of Urinary Incontinence, Overactive Bladder, and Other Lower Urinary Tract Symptoms in Five Countries: Results of the EPIC Study. *European Urology* 2006;50(6):1306-1315 doi: 10.1016/j.eururo.2006.09.01917.
17. Lee YS, Lee KS, Jung JH, Han DH, Oh SJ, Seo JT, et al. Prevalence of overactive bladder, urinary incontinence, and lower urinary tract symptoms: results of Korean EPIC study. ; *World J Urol* 2011;29(2):185-90. doi: 10.1007/s00345-009-0490-1.
18. Horchani A, Binous MY, Ben Hamida A, Sallami S, El Adbi H, Naji A. Prevalence of benign prostatic hyperplasia in general practice and practical approach of the Tunisian general practitioner (Prevapt study) *Tunis Med* 2007;85(8):619-24.
19. Tan HY, Choo WC, Archibald C, Esuvaranathan K. A community based study of prostatic symptoms in Singapore. *J Urol* 1997;157(3): 890-893.
20. Cho KS, Jo MK, Lim D, Son H, Park SK, Yoo KY, et al. Epidemiologic survey using International Prostate Symptom Score (I-PSS) of lower urinary tract symptoms (LUTS) in elderly men above 40 years old in Seoul area. *Korean J Urol* 2001;42(8): 840-848.
21. Temml C, Brössner C, Schatzl G, Pohnholzer A, Knoepp L, Madersbacher S. Prostate Study Group of the Austrian Society of Urology. The natural history of lower urinary tract symptoms over five years. *Eur Urol* 2003; 43(4): 374-380.
22. Norman RW, Nickel JC, Fish D, Pickett SN. Prostate-related symptoms' in Canadian men 50 years of age or older: prevalence and relationships among symptoms *Br J Urol* 1994;74(5):542-550.
23. Safarinejad MR. Prevalence of benign prostatic hyperplasia in a population-based study in Iranian men 40 years old or older. *Int Urol Nephrol* 2008;40(4): 921-931. doi: 10.1007 / s11255-008-9338-7.
24. Gu F. Changes in the prevalence of benign prostatic hyperplasia in China. *Chin Med J* 1997;110(3):163-166.
25. Overland GB, Vatten L, Rhodes T, DeMuro C, Jacobsen G, Vada K, et al. Lower urinary tract symptoms, prostate volume and uroflow in norwegian community men. *Eur Urol* 2001;39(1):36-41. doi: 10.1159 / 000052410.
26. Girman CJ, Epstein RS, Jacobsen SJ, Guess HA, Panser LA, Oesterling JE. Natural history of prostatism: impact of urinary symptoms on quality of life in 2115 randomly selected community men. *Urology* 1994;44:825-831.
27. Sarma AV, McLaughlin JC, Jacobsen SJ, Logie J, Dolin P, Dunn RL. Longitudinal changes in lower urinary tract symptoms among a cohort of black American men: the Flint Men's Health Study. *Urology* 2004;64:959-965. doi: 10.1016 / j.urology.2004.06.043.
28. Tsukamoto T, Kumamoto Y, Masumori N. Prevalence of prostatism in Japanese men in a community-based study with comparison to a similar American study. *J Urol* 1995;154:391-395.
29. Tantiwong A, Nuanyong C, Vanprapar N, Swasdipala P, Chittaphaphai S. Benign prostatic hyperplasia in elderly Thai men in an urban community: the prevalence, natural history and health related behavior. *J Med Assoc Thai* 2002;85(3):356-360.
30. Teh GC, Sahabudin RM, Lim TC, Chong WL, Woo S, Mohan M, et al. Prevalence of symptomatic BPE among Malaysian men aged 50 and above attending screening during prostate health awareness campaign. *Med J Malaysia* 2001;56(2):186-195.
31. Taylor BC, Wilt TJ, Fink HA, Lambert LC, Marshall LM, Hoffman AR. Prevalence, severity, and health correlates of lower urinary tract symptoms among older men: the MrOS study. *Urology* 2006;68:804-809. doi: 10.1016 / j.urology.2006.04.019
32. Flam T, Montauban V. Screening of clinical benign prostatic hypertrophy in general practice: survey of 18,540 men. *Prog Urol* 2003;13(3):416-424.
33. Homma Y, Kawabe K, Tsukamoto T, Yamanaka H, Okada K, Okajima E, et al. Epidemiologic survey of lower urinary tract symptoms in Asia and Australia using the international prostate symptom score. *Int J Urol* 1997;4(1):40-46
34. Patel ND, Parsons JK. Epidemiology and etiology of benign prostatic hyperplasia and bladder outlet obstruction. *Indian J Urol* 2014;30(2):170-176. doi: 10.4103 / 0970-1591.126900.
35. Jin B, Turner L, Zhou Z, Zhou EL, Handelsman DJ. Ethnicity and migration as determinants of human prostate size. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84:3613-3619.
36. Женщины и мужчины России 2016. Статистический сборник. Федеральная служба государственной статистики (Росстат), Москва, 2016, с. 23.
37. Corona G, Vignozzi L, Rastrelli G, Lotti F, Cipriani S, Maggi M. Benign prostatic hyperplasia: a new metabolic disease of the aging male and its correlation with sexual dysfunctions. *Int J Endocrinol* 2014;2014:329456. doi: 10.1155/2014/329456.
38. Lotti F, Corona G, Colpi GM, Filimberti E, Degli Innocenti S, Mancini M, et al. Elevated body mass index correlates with higher seminal plasma interleukin 8 levels and ultrasonographic abnormalities of the prostate in men attending an andrology clinic for infertility. *J Endocrinol Investig* 2011;34(10):e336-42. doi: 10.3275/7855.
39. Seo DH, Yoon S, Choi JH, Do J, Lee SW, et al. The Correlation between Body Mass Index and Routine Parameters in Men Over Fifty; *World J Mens Health* 2017;35(3):178-185. doi: 10.5534/wjmh.16032.
40. Plata M, Caicedo JI, Trujillo CG Prevalence of metabolic syndrome and its association with lower urinary tract symptoms and sexual function. *Actas Urol Esp* 2017; 41(8):522-528. doi: 10.1016/j.acuro.2016.12.009.
41. Bhindi B, Margel D, Trottier G, Hamilton RJ, Kulkarni GS, Hersey KM, et al. Obesity is associated with larger prostate volume but not with worse urinary symptoms: analysis of a large multiethnic cohort. *Urology* 2014;83(1):81-7. doi: 10.1016/j.urology.2013.07.039.
42. St. Sauger JL, Sarma AV, Hollingsworth JM, Jacobson DJ, McGree ME, Dunn RL, et al. Associations between modest weight changes and onset and progression of lower urinary tract symptoms in two population-based cohorts.; *Urologic Diseases in America Project. Urology* 2011;78 (2):437-41. doi: 10.1016 / j.urology.2011.03.054.

## REFERENCES (10-13, 36)

10. Korneev I.A., Alekseeva T.A., Al-Shukri S.H., Pushkar D.Yu. Simptomiy nizhnih mochevyih putey u muzhchin Severo-Zapadnogo regiona Rossiyskoy Federatsii: analiz rezultatov populyatsionnogo issledovaniya. [Lower urinary tract symptoms in male population of the Russian Federation North-Western Region: analysis of population study results]. *Urologicheskie Vedomosti* 2016;6(1): 5-9. (In Russian)
11. Apolikhin O.I., Alekseev B.Ya., Sivkov A.V., Katibov M.I., Zolotuhin O.V., Shaderkin I.A. i dr. Predvaritelnyye rezultaty mnogotsentrovogo populyatsionnogo issledovaniya raka predstatelnoy zhelezyi «Novohopersk». [Preliminary results of multicenter population study of prostate cancer «Novokhopyorsk»]. *Ekspierimentalnaya i kKlinicheskaya i ekspierimentalnaya urologiya* 2016;(4): 4-8. (In Russian)
12. Raschet razmera vyiborki. Available from: <http://socioline.ru/rv.php>. (In Russian)
13. Vsemirnaya organizatsiya zdavoohraneniya. *Ozhirenije i izbyitochnyiy ves*. Available from: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/ru>. (In Russian)
36. Zhenschiny i muzhchiny Rossii 2016. Statisticheskiy sbornik. Federalnaya sluzhba gosudarstvennoy statistiki (Rosstat), Moskva, 2016, p. 23.



## Что такое сервис медицинских услуг



# Nethealth



- **Помощь не отходя от компьютера, планшета или телефона**
- **Консультации квалифицированного врача-уролога**
- **Бесплатное анкетирование на наличие тревожных симптомов ряда заболеваний**
- **Проект, созданный при поддержке НИИ урологии**



### Мы в социальных сетях



[www.vk.com/nethealth](http://www.vk.com/nethealth)



[www.facebook.com/nethealth.ru](http://www.facebook.com/nethealth.ru)

# Модель пациент-центрированной системы организации медицинской помощи в урологии с использованием телемедицинских технологий

**О.И. Аполихин<sup>1</sup>, Перхов В.И.<sup>2</sup>, И.А. Шадёркин<sup>1</sup>, А.В. Владзимирский<sup>3</sup>**

<sup>1</sup> НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина – филиал НМИЦ радиологии Минздрава России

<sup>2</sup> ФГБУ «Центральный научно-исследовательский институт организации и информатизации здравоохранения» Минздрава России

<sup>3</sup> Научно-практический центр медицинской радиологии ДЗМ

## Сведения об авторах:

Аполихин О.И. – д.м.н., профессор, чл.-корр. РАН, директор НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, e-mail: sekr.urology@gmail.com

Apolikhin O.I. – Dr. Sc, professor, cor.-member of RAS, director of N. Lopatkin Research Institute of urology and Interventional Radiology – branch of the National Medical Research Radiological Centre of Ministry of health of Russian Federation, e-mail: sekr.urology@gmail.com

Перхов В.И. – д.м.н., главный научный сотрудник ФГБУ «Центральный научно-исследовательский институт организации и информатизации здравоохранения» Минздрава России, e-mail: finramn@mail.ru

Perkhov V.I. – Dr. Sc., chief researcher of the Federal State Institution "Central Scientific Research Institute of Health Organization and Informatization", Ministry of Health of the Russian Federation, e-mail: finramn@mail.ru

Шадёркин И.А. – заведующий отделом развития региональной урологии с группой телемедицины НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, e-mail: info@uroweb.ru

Shaderkin I.A. – head of the department of N. Lopatkin Research Institute of urology and Interventional Radiology – branch of the National Medical Research Radiological Centre of Ministry of health of Russian Federation, e-mail: info@uroweb.ru

Владзимирский А.В. – д.м.н., заместитель директора по научной работе ГБУЗ г.Москвы «Научно-практический центр медицинской радиологии ДЗМ», главный редактор «Журнала телемедицины и электронного здравоохранения», Москва, Россия, doctelemed@gmail.com

Vladimirsky A.V. – Dr.Sc., Deputy Director on scientific work of "Scientific and Practical Center for Medical Radiology DZM", Editor-in-Chief of the Journal of Telemedicine and Electronic Health, e-mail: doctelemed@gmail.com

**П**овышение эффективности, улучшение управляемости и оптимизация использования ресурсов здравоохранения – ключевые вопросы многих научных публикаций последних лет. Особое внимание исследователей сосредоточено на специализированной медицинской помощи, как наиболее ресурсоемкой сфере. Если рассмотреть в качестве примера урологию, то в последнее время предлагались различные подходы к оптимизации системы организации и управления медицинской помощью пациентам с урологическими заболеваниями [1,2]. Формулировались прогнозы по стратегии организации медицинской помощи пациентам с урологическими заболеваниями, рационализации использования коечного фонда в условиях реформирования систем здравоохранения, реструктуризации и значительного сокращения финансирования [3,4]. Разрабатывались регио-

нальные стратегии планирования использования и пополнения онкоурологических ресурсов на основе анализа социоэкономических условий жизни населения административно-территориальных единиц [5].

Так или иначе, подавляющее большинство исследований можно отнести к одному из четырех четко сформированных направлений в плане организации медицинской помощи пациентам с урологическими заболеваниями:

1. «Инфраструктурный» подход к оптимизации системы (обоснование создания различных структур, оказывающих квалифицированную урологическую помощь);

2. «Сетевой» подход к оптимизации системы (обоснование разнообразных многоуровневых схем построения системы);

3. Развитие амбулаторно-поликлинического этапа урологической помощи;

4. Пациент-центрированная урология.

С позиций стратегического планирования развития здравоохранения в целом и специализированной (в том числе, урологической) помощи в частности полагаем, что именно четвертое направление является особенно важным [1].

В современных условиях любые организационные мероприятия в сфере здравоохранения должны формироваться с учетом принципов пациент-центрированности медицинских услуг. Информированность, вовлеченность и индивидуализация лечебно-диагностических мероприятий являются ключевыми требованиями к системе оказания медицинской помощи пациентам с урологическими заболеваниями.

Доступность и осознанный выбор наиболее рациональных и приемлемых для конкретного больного методов лечения является важным условием восстановления репродуктивного здоровья населения [6]. Отмечена необходимость персонализированного, эмоцио-



нального подхода к пациентам, страдающим раком предстательной железы, при этом должны выявляться их особенности и скрытые потребности [7].

Можно привести пример реализации пациент-центрированной урологии при лечении недержания мочи у женщин, что является значимой медицинской и социальной проблемой. Даже из небольшого процента женщин, которые целенаправленно обращаются к врачу по поводу наличия симптомов инконтиненции, только около 2,0% пациенток получает квалифицированную урологическую помощь. Для решения данной проблемы принята работа в сфере организации медицинской помощи пациентам с урологическими заболеваниями. Обоснована и разработана возраст-ориентированная модель оказания своевременной медицинской помощи женщинам пожилого возраста с недержанием мочи. На ее функционирование влияет совокупность следующих факторов: факторы организационного характера, факторы, связанные с профессиональными характеристиками врачей и факторы, связанные с пациенткой. На их основе был предложен бригадный метод оказания амбулаторной помощи женщинам пожилого возраста с недержанием мочи. Внедрение метода в практическую деятельность позволило увеличить уровень выявляемости недержания мочи у пожилых женщин с фактического значения в  $1,2 \pm 0,1\%$  до значения реальной распространенности  $32,8 \pm 4,8\%$ . Благодаря раннему выявлению и достоверному увеличению показателей использования нехирургических методов лечения произошло повышение качества жизни этих больных [8].

Приведенный пример качественно отображает принципы пациент-центрированности в урологии: вовлеченность, информированность, индивидуализацию лечебно-диагностической программы.

Инструментами реализации данных принципов, несомненно, являются информационно-коммуникационные технологии [9-12]. Даже простые телемедицинские технологии могут принести пользу в клинической урологии. Внедрена модель по предотвращению повторных госпитализаций после радикальной цистэктомии (частота которых достигает 25,0% среди всех хирургических процедур). Выявлены критичные временные диапазоны послеоперационного периода, в соответствии с ними разработано оптимальное сочетание амбулаторных визитов и телефонного патронажа. В результате раннего выявления рисков уровень повторных госпитализаций снизился на 16,0–36,0% в разных группах пациентов [13].

Актуален вопрос телемедицинского сопровождения пациентов на амбулаторном этапе (после выполнения урологических хирургических операций, в том числе простатэктомии по поводу рака предстательной железы). В данной ситуации очные визиты к врачу заменяют так называемыми «телевизитами» – видеоконференциями «врач-пациент». Оценка пациентами общего качества дистанционных консультаций и очных визитов одинакова (то есть, с позиций пациента, обе эти формы специализированной медицинской помощи эквивалентны по качеству). Но телемедицинская форма позволяет достоверно значительно снизить финансовые и временные затраты пациента, связанные с поездками на очный осмотр [14].

Таким образом, существует предварительное понимание важности и необходимости развития пациент-центрированной специализированной медицинской помощи (в т.ч. в урологии); не вызывает сомнения применимость информационно-коммуникационных технологий в качестве инструмента реализации. Вместе с тем, отсутствует системный подход в решении данной проблемы.

*Цель исследования* – обосновать модель формирования пациент-центрированной системы организации медицинской помощи в урологии на основе использования телемедицинских технологий.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

При выполнении исследования использован принцип системного подхода. Применялись аналитические методы исследования (методы анализа и синтеза). Проведено построение графической информационной модели, описывающей объект и его свойства в виде графического изображения определенного порядка объединения элементов объекта в единое целое. Для отображения информационной модели применены графы иерархических структур, дополненные схематичным изображением обратной связи.

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Пациент-центрированное здравоохранение – это предоставление медицинской помощи с учетом индивидуальных предпочтений, потребностей и личностных ценностей пациента, а также при участии пациента в формировании клинических решений. Фактически, это концепция и методологии активного вовлечения пациента и его семьи, близких лиц в разработку новых моделей медицинской помощи и в принятие решения для индивидуализации программы лечения.

Полагаем, что процесс организации пациент-центрированной урологии разделяется на два направления:

1. Информирование и обучение;
2. Персонализированные профилактические мероприятия.

Первое направление представляет собой современную форму санитарно-просветительской деятельности, базирующуюся на

актуальных средствах и способах работы с целевой аудиторией (прежде всего на информационно-коммуникационных технологиях, социальных медиа). Оно преимущественно сфокусировано на населении в целом, прежде всего – условно здоровых лиц.

Традиционными инструментами первого направления являются средства массовой информации (телевидение, газеты, радио), сеть Интернет (веб-ресурсы) и социальные медиа. Причем последние приобрели особую актуальность в последние 5-7 лет. Более того, происходит постепенный «перенос» классических средств массовой информации (СМИ) на веб-площадки – развивается цифровое и веб-телевидение, все большую популярность приобретают электронные (интернет) версии печатных изданий. Опираясь на материалы научных конференций, круглых столов и семинаров, состоявшихся в 2014-2015 гг., можно констатировать, что у достаточно широких слоев населения сформировался навык поиска информации по вопросам, связанным со здоровьем и медициной, именно использование интернет-ресурсов. На первое место по важности выходит вопрос обеспечения и широкой доступности качественной научно-популярной информации медицинского характера. Причем такая информация, размещенная на веб-ресурсах, должна быть верифицирована специалистами и обладать свойством релевантности поисковым запросам в интернет. Параллельно с развитием верифицированных веб-ресурсов полагаем важным аспектом обеспечение очного контакта целевой аудитории и специалистов путем организации системы тематических мероприятий.

С одной стороны, такие мероприятия позволяют работать с лицами, которые не пользуются интернетом, а с другой – предложить активным сетевым пользователям дополнительные возможности по

информированию, обсуждению и профилактике. Ключевой момент состоит в том, что очные тематические мероприятия должны сочетать образовательные и медицинские возможности, то есть посетителю обеспечивается возможность прослушать иллюстрированные доклады, задать вопросы, а также – пройти анкетирование и простое медицинское (профилактическое) обследование для выявления потенциальных рисков.

Еще раз подчеркнем важную, на наш взгляд, методическую особенность – для достижения оптимального уровня информированности в контексте пациент-центрированной урологии требуется сочетание сетевых и очных мероприятий, позволяющих осуществить максимальный охват целевой аудитории (с учетом разделения ее на социальные группы: активные пользователи интернет и социальных медиа, сторонники классических СМИ).

Контроль эффективности первого направления подразумевает мониторинг использования сетевых ресурсов и анализ целевых аудиторий очных мероприятий. Выявленные показатели, их динамика и тренды служат для совершенствования всей системы в целом.

Второе направление реализации пациент-центрированной урологии представляет собой комплекс организационных, медицинских, технологических, социальных и иных мероприятий, направленных на формирование навыков по контролю состояния своего здоровья, профилактике рисков, а также – на обеспечение приверженности к терапии, регулярным диспансерным осмотрам.

Оно преимущественно сфокусировано на больных, страдающих заболеваниями мочеполовой системы, и лицах с установленными рисками.

В современных условиях система персонифицированных про-

филактических мероприятий эффективно формируется исключительно посредством информационно-коммуникационных технологий, а именно:

- веб-ресурсов – онлайн анкет для оценки рисков наличия или развития заболеваний мочеполовой системы; инструментов для предварительного консультирования с врачом-урологом для принятия организационных решений и обеспечения своевременного обращения за медицинской помощью;

- аппаратных средств – медицинских диагностических приборов (сертифицированных в законодательно установленном порядке) для осуществления периодического или регулярного измерения определенных физиологических параметров (гемодинамических, метаболических и иных);

- программных средств – мобильных приложений для коммуникации по вопросам здоровья, ведения медицинских дневников, интеграции аппаратных средств, информирования, контроля терапии на амбулаторном этапе.

Таким образом, персонифицированные профилактические мероприятия, реализуемые посредством информационно-коммуникационных технологий, включают в себя:

- оценку наличия рисков (осуществляется самостоятельно или с участием медицинского работника);

- предварительное консультирование у врача-уролога, андролога (для уточнения имеющихся рисков, принятия оптимальных и своевременных организационных и логистических решений);

- самообследование с возможностью привлечения специалиста для интерпретации результатов (периодического самостоятельного скринингового исследования физиологических параметров; в случае выявления отклонений проводится консультация со специалистом для верификации возможных рисков);

• индивидуальный мониторинг (длительное регулярное измерение определенных физиологических параметров для контроля имеющегося патологического процесса и третичной профилактики).

На основе сказанного (в свою очередь базирующегося на углубленном информационно-аналитическом исследовании и анализе собственного опыта) нами разработана модель (схема) реализации пациент-центрированной урологии посредством комплексного применения информационно-коммуникационных технологий (рис.1).

Полагаем, что одними из ключевых направлений оптимизации всей системы организации меди-

цинской помощи пациентам с урологическими заболеваниями являются информирование и длительное медицинское сопровождение пациентов, лиц с повышенными рисками, а также условно здорового населения. Реализация принципов информированности и вовлеченности пациентов и условно здоровых лиц позволяет выстроить пациент-центрированную урологию.

### ВЫВОДЫ

Формирование пациент-центрированной системы организации медицинской помощи в урологии на основе использования телемедицинских технологий должно включать:

а) системные действия по информированию и вовлечению пациентов и условно здоровых лиц;

б) персонифицированные профилактические мероприятия путем дистанционного наблюдения за состоянием здоровья.

Для достижения оптимального уровня информированности в контексте пациент-центрированной урологии требуется сочетание сетевых и очных мероприятий, позволяющих осуществить максимальный охват целевой аудитории.

Система персонифицированных профилактических мероприятий эффективно формируется исключительно посредством комплекса информационно-коммуникационных технологий, включающего веб-ресурсы (онлайн анкеты, инструменты предварительного телеконсультирования), аппаратных и программных средств для дистанционного контроля состояния здоровья.

Перспективы дальнейших исследований состоят в уточнении методологии реализации и оценке качества информационно-образовательных и персонифицированных профилактических мероприятий. ■

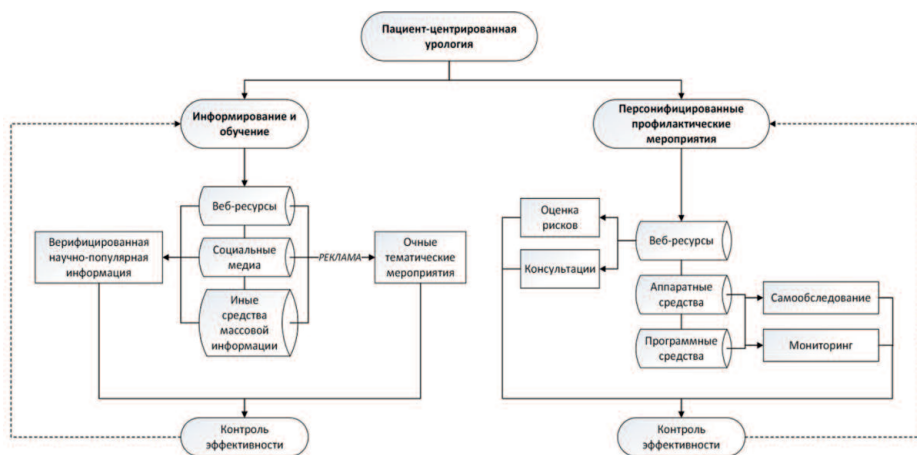


Рис. 1. Схема реализации принципов пациент-центрированного здравоохранения в урологии на основе информационно-коммуникационных технологий (пунктирными линиями обозначена обратная связь)

**Ключевые слова:** пациент-центрированный подход, организация здравоохранения, телемедицинские технологии, урология.

**Key words:** patient-centered approach, healthcare organization, eHealth technologies, urology.

#### Резюме:

**Введение.** Здоровье людей — важнейший фактор, определяющий уровень социально-экономического развития общества, качества жизни людей, национальной безопасности. Индивидуализация лечебно-диагностических мероприятий и вовлеченность в них пациента являются ключевыми требованиями к формирующейся в мире новой системы здравоохранения.

**Цель исследования.** Обосновать модель формирования пациент-центрированной системы организации медицинской помощи в урологии на основе использования телемедицинских технологий.

**Материалы и методы.** При выполнении исследования использован принцип системного подхода. Применялись аналитические методы исследования (методы анализа и синтеза). Проведено построение графической информационной модели, описывающей объект и его свойства в виде графического изображения определённого порядка объединения элементов объекта в

#### Summary:

#### Model of a patient-centered system of urological health care using eHealth technologies

O.I. Apolikhin, V.I. Perhov, I.A. Shaderkin, A.V. Vladzimirskiy

**Introduction.** Human health is a clearly crucial factor defining the level of socio-economic development of the nation, its safety and quality of life. Personalization of treatment and diagnostics, which also implies patient's involvement, is a key demand for a new system of healthcare, which is currently being developed in the world.

**Aim of the study.** To provide the rationale for a model of a patient-centered system of urological health care based on eHealth technologies.

**Material and methods.** A systematic approach was used throughout the study. Analytical methods of research (analysis and synthesis) were implemented. Graphical information model describing the object and its properties as a graphical image consisting

единое целое. Для отображения информационной модели применены графы иерархических структур, дополненные схематичным изображением обратной связи.

**Результаты.** Авторами предложена пациент-центрированная модель организации оказания медицинской помощи в урологии с использованием телемедицинских технологий. Модель основана на следующих основных принципах: 1 - систематизация процедур информирования и вовлечения пациента в управление лечебно-диагностическим процессом; 2 - персонализация профилактических медицинских мероприятий по результатам дистанционного наблюдения за состоянием здоровья.

Для достижения оптимального уровня информированности в контексте пациент-центрированной урологии требуется сочетание сетевых и очных мероприятий, позволяющих осуществить максимальный охват целевой аудитории.

**Выводы.** Система персонализированных профилактических мероприятий эффективно формируется исключительно посредством комплекса информационно-коммуникационных технологий, включающего веб-ресурсы (онлайн анкеты, инструменты предварительного телеконсультирования), аппаратных и программных средств для дистанционного контроля состояния здоровья.

Перспективы дальнейших исследований состоят в уточнении методологии реализации и оценке качества информационно-образовательных и персонализированных профилактических мероприятий.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

of a set of elements arranged in a particular order as a whole was created. Graphs of hierarchical structures complemented by schematic imaging of a feedback loop were applied to represent the information model.

**Results.** A patient-centered model of urological health care delivery based on eHealth technologies was proposed. The model comprises the following principles: (1) systematization of informing the patients and their involvement in treatment and diagnostics; (2) personalization of preventive measures depending on the results of distant health monitoring.

In order to attain an adequate level of patient awareness in the context of patient-centered urological health care, it is necessary to combine internet-based and face-to-face activities enabling to reach as many people from the target audience as possible.

**Conclusions.** The system of personalized preventive measures can be effectively established only with the help of information and communications technologies including web resources (online surveys, preliminary teleconsultations) and also hard- and software designed for distant monitoring of health. The perspectives for further research imply the revision of methods of realization and quality assessment of information educational and personalized preventive measures.

Authors declare lack of the possible conflicts of interests.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Аполихин О.И., Кативов М.И., Шадеркин И.А., Просянников М.Ю. Принципы «Медицины 4П» в организации медицинской помощи на примере урологических заболеваний. *Экспериментальная и клиническая урология* 2017;(1):4-8.
2. Аполихин О.И., Сивков А.В., Казаченко А.В., Кативов М.И., Есауленко И.Э., Шукин А.В. и др. Организация трёхуровневой системы медицинской помощи в урологии. М.: Издательство «Уромедиа», 2018. 122 с.
3. Сергеев И.В., Королёв С.В., Дубынина Е.И., Нестеренко Е.И. Эффективность современных медико-организационных инноваций при оказании лечебно-диагностической помощи урологическим больным в условиях городской многопрофильной больницы. *Социальные аспекты здоровья населения* 2014;36(2):7.
4. Herrel LA, Ye Z, Miller DC. Utilization and outcomes of inpatient urological care at safety et hospitals. *J Urol* 2015;194(5):1380-5. doi: 10.1016/j.juro.2015.04.098.
5. Mossanen M, Izard J, Wright, Harper JD, Porter MP, Daratha KB, et al. Identification of underserved areas for urologic cancer care. *Cancer* 2014;120(10):1565-71. doi: 10.1002/cncr.28616.
6. Султанбеков К.А. Медико-организационные подходы оказания медицинской помощи пациентам с урологической патологией. *Инновационная наука*. 2015;(12-2):292-296.
7. Cheah WL, Ling NC, Chang KH. The supportive care needs for prostate cancer patients in Sarawak. *Chin Clin Oncol* 2016;5(1):7. doi: 10.3978/j.issn.2304-3865.2016.02.01.
8. Алексеева Г.С., Трифонова Н.Ю., Вирясов А.В., Лившиц С.А. Обоснование организации возрастнo-ориентированной модели оказания медицинской помощи женщинам пожилого возраста с недержанием мочи. *Социальные аспекты здоровья населения* 2014;40(6):16.
9. Владимирский А.В. Первичная телемедицинская консультация «пациент-врач»: первая систематизация методологии. *Журнал телемедицины и электронного здравоохранения* 2017(2):109-120.
10. Владимирский А.В., Лебедев Г.С. Телемедицина.-М.: ГЭОТАР – Медиа, 2018. 576 с.
11. Перхов В.И., Кураева В.М., Киреев С.А., Балуюев Е.Е. О необходимости использования телеконсультаций при организации оказания высокотехнологичной медицинской помощи. *Врач и информационные технологии* 2010;(1):21-29.
12. Шадеркин И.А., Цой А.А., Сивков А.В., Шадеркина В.А., Просянников М.Ю., Войтко Д.А. и др. mHealth – новые возможности развития телекоммуникационных технологий в здравоохранении. *Экспериментальная и клиническая урология*. 2015;(2):142-148.
13. Krishnan N, Liu X, Lavieri MS, Hu M, Helfand A, Li B, et al. A Model to Optimize Followup Care and Reduce Hospital Readmissions after Radical Cystectomy. *J Urol*. 2016;195(5):1362-7. doi: 10.1016/j.juro.2015.11.063
14. Viers BR, Lightner DJ, Rivera ME, Tollefson MK, Boorjian SA, Karnes RJ, et al. Efficiency, satisfaction, and costs for remote video visits following radical prostatectomy: a randomized controlled trial. *Eur Urol* 2015;68(4):729-35. doi: 10.1016/j.eururo.2015.04.002.

## REFERENCES (1-3, 6, 8-12)

1. Apolikhin O.I., Katibov M.I., Shaderkin I.A., Prosyannikov M.Yu. Printsipy «Meditsiny 4P» v organizatsii meditsinskoj pomoschi na primere urologicheskikh zabolevaniy. [Principles of "4P Medicine" in the organization of health care in the context of urological diseases]. *Ekspierimentalnaya i klinicheskaya urologiya* 2017;(1):4-8. (In Russian)
2. Apolikhin O.I., Sivkov A.V., Kazachenko A.V., Katibov M.I., Esauslenko I.E., Schukin A.V. i dr. Organizatsiya triuhurovnevoy sistemy meditsinskoj pomoschi v urologii. [Organization of a three-level system of medical care in urology]. M.: Izdatelstvo «Uromedia», 2018. 122 p. (In Russian)
3. Sergeev I.V., Korolov S.V., Dubynina E.I., Nesterenko E.I. Effektivnost sovremennykh mediko-organizatsionnykh innovatsiy pri okazanii lechebno-diagnosticheskoy pomoschi urologicheskim bolnyim v usloviyakh gorodskoy mnogoprofilnoy bolnitsy. [Efficiency of modern medical and organizational innovations in delivery of diagnostic and treatment care to urological patients in a city multi-field hospital]. *Sotsialnyye aspekty zdorovya naseleniya* 2014;36(2):7. (In Russian)
6. Sultanbekov K.A. Mediko-organizatsionnyye podhodyi okazaniya meditsinskoj pomoschi patientam s urologicheskoy patologiyey. [Medical and organizational approaches of medical care to patients with urological pathology]. *Innovatsionnaya nauka* 2015;(12-2):292-296. (In Russian)
8. Alekseeva G.S., Trifonova N.Yu., Viryasov A.V., Livshits S.A. Obosnovaniye organizatsii vozrastno-orientirovannoy modeli okazaniya meditsinskoj pomoschi zhenshinam pozhilogo vozrasta s nederzhaniem mochi. [Substantiating age-specific model of health care delivery to elderly female patients with urinary incontinence]. *Sotsialnyye aspektyi zdorovya naseleniya* 2014;40(6):16. (In Russian)
9. Vladimirskiy A.V. Pervichnaya telemeditsinskaya konsultatsiya «patsient-vrach»: pervaya sistematzatsiya metodologii. [Patient Initiated Direct-to-Consumer Telemedicine Consultations: First Step For a Methodology Systematization]. *Zhurnal telemeditsiny i elektronnoy zdavoohraneniya* 2017(2):109-120. (In Russian)
10. Vladimirskiy A.V., Lebedev G.S. Telemeditsina. [The telemedicine]. M.: GEOTAR – Media, 2018. 576 p. (In Russian)
11. Perhov V.I., Kuraeva V.M., Kireev S.A., Baluev E.E. O neobhodimosti ispolzovaniya telekonsultatsiy pri organizatsii okazaniya vyisokotekhnologichnoy meditsinskoj pomoschi. [The necessity of the use of teleconsultations at the organization of rendering of hi-tech medical aid]. *Vrach i informatsionnyye tehnologii* 2010;(1):21-29. (In Russian)
12. Shaderkin I.A., Tsoy A.A., Sivkov A.V., Shaderkina V.A., Prosyannikov M.Yu., Voytko D.A. i dr. mHealth – novyye vozmozhnosti razvitiya telekommunikatsionnykh tehnologiy v zdavoohranenii. [m-Health – the new opportunities of telecommunication technologies in health care]. *Ekspierimentalnaya i klinicheskaya urologiya*. 2015;(2):142-148. (In Russian)

Межрегиональная общественная организация

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



# Интернет форум урологов



# Взаимодействие системных и локальных нарушений гомеостаза при хроническом абактериальном простатите III–V категории (экспериментальное исследование)

**И.С. Шорманов, И.И. Можяев, Х.А. Соколова, А.И. Рыжков, Н.С. Шорманова**

ФГБУ высшего образования «Ярославский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

## Сведения об авторах:

*Шорманов И.С. – д.м.н., профессор, зав. кафедрой урологии с нефрологией Ярославского государственного медицинского университета Минздрава России, e-mail: kafuro@mail.ru*  
*Shormanov I.S. – Dr. Sc., professor, Head of Department of Urology Nephrology of Yaroslavl State Medical University of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, e-mail: kafuro@mail.ru*  
*Можяев И.И. – старший лаборант кафедры урологии с нефрологией Ярославского государственного медицинского университета Минздрава России, e-mail: kafuro@mail.ru*  
*Mozhaev I.I. – senior laboratory assistant of Department of Urology Nephrology of Yaroslavl State Medical University of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, e-mail: kafuro@mail.ru*  
*Соколова Х.А. – к.м.н., доцент кафедры урологии с нефрологией Ярославского государственного медицинского университета Минздрава России, e-mail: manoylov@yandex.ru*  
*Sokolova Ch.A. – PhD, associate professor of Department of Urology Nephrology of Yaroslavl State Medical University of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, e-mail: manoylov@yandex.ru*  
*Рыжков А.И. – к.м.н., доцент кафедры урологии с нефрологией Ярославского государственного медицинского университета Минздрава России, e-mail: 1129682@gmail.com*  
*Ryzhkov A.I. – PhD, associate professor of Department of Urology Nephrology of Yaroslavl State Medical University of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, e-mail: 1129682@gmail.com*  
*Шорманова Н.С. – к.м.н., ассистент кафедры патологической анатомии Ярославского государственного медицинского университета Минздрава России, e-mail: kafuro@mail.ru*  
*Shormanova N.S. – Ph.D, assistant of Department of pathological anatomy of Yaroslavl State Medical University of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, e-mail: kafuro@mail.ru*

**Х**ронический простатит, без сомнения, является одним из наиболее частых урологических диагнозов, устанавливаемых у мужчин различного возраста, однако, истинная частота заболеваемости в мужской популяции остается до сих пор неизвестной, отражением чего являются порой весьма противоречивые данные о его эпидемиологии, представляемые различными авторами [1-4]. Столь же противоречивые научные данные имеются и относительно этиопатогенеза хронического простатита. Но если в случае с хроническим инфекционным простатитом этиопатогенез, как считается, вполне очевиден (проникновение и обсеменение предстательной железы (ПЖ) различными инфекционными агентами), то с неинфекционными (абактериальными) синдромами хронической тазовой боли у мужчин все обстоит гораздо сложнее. В настоящее время предложено не менее 50 различных теорий патогенеза хронического абактериального простатита (ХАП), что позволяет сегодня констатировать как мультифакторность данной формы заболевания, так и

необходимость междисциплинарных взаимодействий при изучении вопросов его этиологии и патогенеза. Это по мнению большинства современных исследователей и клиницистов позволит существенно улучшить результаты его профилактики и фармакотерапии, которые сегодня нельзя признать удовлетворительными [5].

Наибольшую сложность с точки зрения методологических, диагностических и лечебно-профилактических дефиниций, представляет ХАП III–V категории, который, согласно определениям National Institutes of Health (США), характеризуется отсутствием каких-либо патологических изменений в секрете ПЖ или эякуляте пациентов [6].

В настоящее время ХАП III–V категории, по мнению большинства современных авторов, рассматривается как органное поражение ПЖ, для которого характерно отсутствие единых, убедительных с позиций доказательной медицины этиологических факторов и патогенетических механизмов, что позволяет рассматривать ХАП III–V категории как мультифакторное заболевание и позиционировать как междисципли-

нарную проблему, которая должна обсуждаться с позиций тесного патогенетического взаимодействия разнообразных системных и органических нарушений гомеостаза с точкой приложения эффектов в ПЖ. По мнению многих исследователей, именно отказ от таких междисциплинарных методологических подходов к пониманию сущности ХАП III–V категории является одной из ключевых причин достаточно низкой эффективности фармакотерапии данного заболевания, на которую единодушно указывают все исследователи и клиницисты [7-10].

Согласно данным доступной научной литературы, нарушения гомеостаза на системном и органном уровнях, приводящие к ХАП III–V категории, в определенной степени связаны, взаимодействуют между собой и способны оказывать взаимное влияние друг на друга. Наиболее полным отражением этих взаимодействий, объединяющим имеющиеся многочисленные современные теории этиопатогенеза ХАП III–V категории, является каскадная теория С. J. Nickel, которая определяет данное заболевание как «мультифакторный взаимосвязанный каскад» пато-

логических превращений, которые инициируются любым агентом (событием или процессом) и приводят к возникновению симптомов и локального болевого синдрома [11]. Эта концепция «мультифакторного взаимосвязанного каскада» J.C. Nickel подразумевает тесную взаимосвязь между системными и органическими нарушениями гомеостаза при ХАП ШВ-категории, что требует применения интегративного системного подхода при обследовании пациентов и планировании фармакотерапии данной формы ХАП.

Следует отметить в целом позитивную тенденцию в современной урологической науке, которая постепенно переходит на междисциплинарные комплексные методы исследования, когда при изучении особенностей патогенеза урологических заболеваний за методологическую основу все чаще принимаются не теории локального патогенеза, а фундаментальные общепатологические теории, позволяющие комплексно и всесторонне оценить течение заболевания у конкретного пациента, а не болезнь в целом (персонифицированный, или пациент-таргетированный вариант медицины).

Одной из наиболее популярных современных теорий патогенеза большинства заболеваний является теория окислительного стресса (свободно-радикального окисления) [12]. Окислительный стресс на клеточно-тканевом уровне проявляется такими патологическими процессами, как усиление процессов перекисного окисления липидов (ПОЛ). Это ведет к генерализованным мембранопатиям – нарушению проницаемости клеточных мембран и мембран клеточных органелл, чрезмерному накоплению свободных радикалов внутри клетки, выходу лизосомальных ферментов внутрь клетки, накоплению внутри клетки ионов кальция, клеточному апоптозу и некрозу), гиперпероксидации, эндотелиальной дисфункции (ишемия, гипоксия), нарушению клеточной ре-

цепции и перцепции (арефлексия и вегетативно-медиаторная дисфункция клетки), энергетическому и метаболическому нарушению (митохондриальная дисфункция) и т.д. Они приводят сначала к функциональной, а при сохранении патологического окислительного стресса – и к органической клеточной и тканевой патологии [13].

Вышеописанные клеточно-тканевые механизмы окислительного стресса привлекают внимание исследователей, занимающихся вопросами изучения мультифакторного патогенеза ХАП Ш-В категории, поскольку способны обеспечить более глубокое методологическое изучение проблемы как на системном, так и органном уровнях, а, значит, создать теоретический плацдарм для разработки более эффективных методов профилактики и лечения. Вот почему в отечественной и зарубежной литературе появляется все больше публикаций, в рамках которых авторы изучают особенности цитокиновых реакций, окислительного статуса, проявления нарушений обмена медиаторов вегетативной нервной системы и т.д. при ХАП Ш-В категории [14-20]. Однако при этом имеется определенный дефицит работ экспериментального плана, прежде всего, в отечественной литературе [21]. Вместе с тем, именно экспериментальное моделирование позволяет более фундаментально изучить проблему, поскольку не все методы исследования, применяемые в эксперименте, возможные с технической и морально-нравственной точки зрения реализовать в когорте людей в рамках клинических исследований. Данный факт послужил поводом для проведения настоящего экспериментального исследования и предопределил его цель и задачи.

*Цель исследования* – изучить, сравнить между собой и выявить возможные взаимосвязи между нарушениями гомеостаза системного (в крови) и органного (в ткани предстательной железы) характера в различных экспериментальных моделях ХАП Ш-В категории.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В экспериментах использовались 90 беспородных половозрелых здоровых самцов белых крыс массой тела 180-200 граммов. С лабораторными животными работали в соответствии с действующими «Правилами проведения работ с использованием экспериментальных животных», «Международными рекомендациями по проведению медико-биологических исследований с использованием животных» и российскими «Рекомендациями по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ» [22]. В качестве контрольной группы использовано 30 половозрелых интактных самцов белых крыс, не подвергавшихся никаким воздействиям, а результаты их обследования принимались за значения «здоровой нормы». Оставшиеся 60 животных были разделены на 3 экспериментальные группы.

В группе 1 исходно интактных животных (n=20) формировалась только экспериментальная модель ХАП в течение 3 месяцев по методике Б.В. Алешина и соавт. [23]. Это инвазивная методика, связанная с прошиванием ПЖ шелковой лигатурой через оперативный доступ в надлобной области в стерильных условиях под нембуталовым наркозом. Согласно данным автора, при гистологических исследованиях таких желез в раннем периоде отмечалось острое экссудативное воспаление, которое через 2 месяца трансформировалось в хронический воспалительный процесс с типичными атрофическими изменениями ацинусов и фиброзом стромы ПЖ. Через 6 месяцев после операции были выявлены атрофические изменения, фиброз и выраженный склероз. В настоящем исследовании самцы белых крыс вводились в эксперимент через 3 месяца после выполнения подобной манипуляции на ПЖ, временной промежуток был выбран с учетом того, чтобы модель соответствовала длительно

существующему хроническому абактериальному простатиту еще до развития склероза ПЖ, который имеет несколько иные анатомо-функциональные характеристики, чем даже длительно существующий ХАП без (суб)тотального простатосклероза и простатофиброза. У животных через надлонный разрез под нембуталовым наркозом осуществлялся доступ к ПЖ и ее быстрое извлечение. Далее проводили отделение кусочков органа массой примерно 250–300 мг (за 20–30 секунд), которые затем помещали в среду выделения, охлажденную до температуры тающего льда. В дальнейшем все манипуляции с тканями, до помещения пробы в параграфическую ячейку, проводили строго при температуре 0 °С в ледяной бане. Перед приготовлением гомогената с целью дополнительного измельчения, ткани ПЖ продавливали через охлажденный пресс, изготовленный из нержавеющей стали, с отверстиями диаметром 1 мм. Полученные кусочки ткани гомогенизировали в калиброванном гомогенизаторе типа Даунса из кварцевого стекла с тефлоновым пестиком при соотношении «среда выделения/ткань» как 1:2. Ткань разрушали мягкими продольными движениями пестика (10 тракций), затем гомогенат процеживали через капроновую сетку в охлажденную пробирку. Приготовленный 30% гомогенат ткани получали через 10–15 минут с момента извлечения тканей из организма животного и использовали для проведения дальнейших биохимических исследований [24,25].

В группе 2 исходно интактных животных (n=20) моделировался только системный стресс в течение 1 месяца по методике И.А. Коломейцевой [26]. Методика моделирования иммобилизационного стресса заключается в создании условий, препятствующих движениям животных в течение длительного времени. Иммобилизационный стресс воспроизводили ежедневным помещением животных в тесные пеналы объемом 42 см<sup>3</sup>, ограничивающие их подвиж-

ность. При помещении двух крыс в одну клетку животные практически заполняли все пространство клетки, что резко ограничивало возможность их движений, при этом у крыс сохраняли доступ к воде и еде. Длительность иммобилизации составляла 6 часов в сутки в течение 30 дней. Затем все животные выводились из эксперимента: сначала у них осуществлялся забор периферической крови из хвостовой вены, после чего выполнялась декапитация после предварительной наркотизации внутривенным введением этиминала натрия (4 мг/100 г массы тела), удалялись ПЖ, из их ткани изготавливался гомогенат, который вместе с полученной ранее периферической кровью подвергался необходимым лабораторным исследованиям, как и в группе 1.

В группе 3 исходно интактных животных (n=20) сначала моделировался ХАП в течение 3 месяцев, а затем дополнительно воспроизводилась лабораторная модель системного стресса еще в течение 1 месяца по вышеописанным методикам. Таким образом, животные группы 3 выводились из эксперимента по истечении 4 месяцев и в дальнейшем подвергались таким же манипуляциям и обследованиям, как животные групп 1 и 2.

Таким образом, в ходе экспериментального исследования из 90 животных было сформировано 4 группы: контрольная группа (n=30); группа 1 (n=20) – животные только с экспериментальной моделью ХАП; группа 2 (n=20) – животные только с экспериментальной моделью системного стресса; группа 3 (n=20) – животные с комбинированной экспериментальной моделью (ХАП + системный стресс).

У всех экспериментальных животных исследованию подвергалась периферическая кровь, взятая из хвостовой вены (системный уровень), и гомогенат ткани ПЖ (органный уровень), в которых изучались идентичные гомеостатические показатели цитокинового обмена и оксидатив-

ного статуса. Для оценки цитокинового обмена определяли содержание провоспалительного цитокина ИЛ-8 и противовоспалительного цитокина ИЛ-10 методом иммуноферментного анализа (ИФА) с использованием тест-систем, выпускаемых фирмой BIOSOURCE (Бельгия) [27,28]. Для оценки оксидативного статуса определяли уровень промежуточных продуктов ПОЛ (диеновых конъюгатов) по методике И.Д. Стальной [29], окончательных продуктов ПОЛ (малонового диальдегида) по спектрофлуориметрической методике И.Д. Стальной и Т.Г. Гаришвили [30], а также активность каталазы на спектрофотометре СФ-46 ЛОМО по методу Аebi, модифицированного М.А. Королюком и Л.И. Ивановой [31,32].

Статистическая обработка выполнялась в программе Microsoft Excel-2007 и Statistica 6.0. (StatSoft, USA). Для оценки межгрупповых различий значений признаков, имеющих непрерывное распределение, применяется t-критерий Стьюдента. Для исследования взаимосвязи количественных признаков между собой определялся коэффициент корреляции Спирмена (r). Критический уровень достоверности нулевой статистической гипотезы (об отсутствии значимых межгрупповых различий или факторных влияний) принимали, равным 0,05 [33].

## РЕЗУЛЬТАТЫ

Результаты отдельного исследования цитокинового обмена в периферической крови и гомогенатах ПЖ в различных экспериментальных моделях представлены в таблице 1.

Как видно из таблицы 1, изменения цитокинового обмена в крови и в гомогенатах ПЖ имели место во всех трех основных группах экспериментального моделирования, но степень их выраженности была различной в зависимости от конкретной экспериментальной модели. Так, у животных группы 1 с моделью ХАП плазменные уровни провоспалительного ИЛ-8 и противовоспалительного



тельного ИЛ-10 достоверно не отличались от аналогичных показателей контрольной группы ( $p < 0,1$ ), в то время, как их содержание в гомогенатах ПЖ оказалось достоверно выше (ИЛ-8 на 48,0%, а ИЛ-10 – на 15,8%, соответственно;  $p < 0,05$ ) по сравнению с контрольной группой, но оказались менее выраженными по сравнению с аналогичными показателями основных групп 2 и 3 ( $p < 0,05$ ). В то же самое время в гомогенатах ПЖ у животных группы 1 отмечалось достоверное повышение уровней провоспалительных (ИЛ-8) и противовоспалительных (ИЛ-10) цитокинов по сравнению с нормой, что являлось отражением превалирования преимущественно органных (ПЖ) нарушений обмена цитокинов (маркеров хронической воспалительной реакции) при развитии ХАП III-B категории в модели с первично интактной ПЖ и свидетельствовало о сохранении сбалансированности цитокиновых воспалительных реакций в ней ( $p < 0,05$ ).

У животных группы 2 с моделью системного стресса, напротив, более выраженные достоверные изменения цитокинового статуса отмечались на системном уровне (в плазме крови), которые заключались в одновременном повышении средних значений плазменных уровней провоспалительного ИЛ-8 на 28,5% и противовоспалительного ИЛ-10 на 21,9%, соответственно, по сравнению с контрольной группой ( $p < 0,05$ ), что

свидетельствовало о запуске хронической воспалительной реакции системного уровня. Данные показатели при этом оказались более выраженными, чем у животных группы 1, но менее выраженными, чем у животных группы 3 ( $p < 0,05$ ). Одновременно уровни ИЛ-8 и ИЛ-10 в гомогенатах ПЖ животных группы 2 оказались на 66,7% и 32,0%, соответственно, выше, чем в контрольной группе, что также превышало аналогичные показатели группы 1 на 10,8% и 13,9% по каждому параметру, соответственно ( $p < 0,05$ ). По нашему мнению, это свидетельствовало о потенциальной возможности системной стрессовой реакции оказывать влияние на обмен цитокинов в ткани ПЖ. При этом следует отметить, что поскольку в гомогенатах ПЖ у животных группы 2 отмечалось одновременное повышение уровней провоспалительных (ИЛ-8) и противовоспалительных (ИЛ-10) цитокинов, как и у животных группы 1 (обе группы имели исходно интактную ПЖ), то, очевидно, органный воспалительный ответ на влияние органный (группа 1) или системный (группа 2) фактора, хотя степень ее выраженности оказалась несколько выше в модели системной стрессовой реакции.

Степень и характер нарушений цитокинового обмена в крови и гомогенатах ПЖ у животных группы 3

во многом отличались от в целом однонаправленных реакций адаптации, наблюдавшихся у животных групп 1 и 2. В ответ на экспериментальную системную стрессовую реакцию у животных группы 3 с моделью ХАП средний плазменный уровень провоспалительного ИЛ-8 повышался достоверно более существенно, чем в контрольной группе и группах 1 и 2 ( $p < 0,05$ ). По сравнению с животными группы 2 прирост среднего плазменного уровня провоспалительного ИЛ-8 в группе 3 составил 75,0%, а по сравнению с животными контрольной группы – практически 180,0%, ( $p < 0,05$ ). Эти данные свидетельствовали о гиперэргическом характере системного хронического асептического воспаления, индуцированного хроническим стрессом, у животных с исходно созданной моделью ХАП. На этом фоне средний плазменный уровень противовоспалительного ИЛ-10 у животных группы 3 по сравнению с контрольной группой повышался только на 5,7%, а по сравнению с животными группы 2 даже снижался на 13,3% ( $p < 0,05$ ), что свидетельствовало о дисфункциональном (патологическом) характере хронического системного воспаления и определенном истощении системы цитокиновой защиты. Одновременно с более выраженными системными нарушениями цитокинового обмена в группе 3 выявлялись признаки более тяжелых нарушений органный цитокинового баланса. Средний уровень провоспалительного ИЛ-8 в гомогенатах ПЖ животных группы 3 достоверно увеличивался на 80% по отношению к показателю группы 1 и почти на 300,0 % (т.е., в 3 раза) по отношению к контрольной группе ( $p < 0,05$ ). На этом фоне средний уровень противовоспалительного ИЛ-10 в ткани железы не увеличивался, а, напротив, достоверно снижался на 25,5% от исходного уровня контрольной группы, на 35,7% – от уровня группы 1 и на 43,5% – от уровня группы 2 ( $p < 0,05$ ), что свидетельствовало о развитии

**Таблица 1. Результаты раздельного изучения показателей цитокинового статуса в различных экспериментальных моделях ( $M \pm m$ ) (n=90)**

Исследуемый показатель	Группа контроля (n=30) (средний балл и доверительный интервал 0,95)	Группа 1 (n=20) (средний балл и доверительный интервал 0,95)	Группа 2 (n=20) (средний балл и доверительный интервал 0,95)	Группа 3 (n=20) (средний балл и доверительный интервал 0,95)
<b>Периферическая кровь (пг/мл)</b>				
ИЛ-8	15,8 ± 1,2 (ДИ 4,2-21,2)	16,3 ± 1,4** (ДИ 5,4-24,2)	20,3 ± 2,3* (ДИ 6,3-28,2)	45,5 ± 6,4*** (ДИ 32,9-76,3)
ИЛ-10	210,3 ± 13,3 (ДИ 145,9-254,2)	215,3 ± 2,4** (ДИ 136,2-246,2)	226,3 ± 5,4*** (ДИ 156,2-286,2)	242,5 ± 4,4*** (ДИ 143,2- 265,3)
<b>Гомогенат предстательной железы (пг/мг ткани)</b>				
ИЛ-8	12,3 ± 1,6 (ДИ 4,2- 17,8)	18,5 ± 2,2*** (ДИ 8,2-22,9)	20,5 ± 3,6*** (ДИ 10,2-26,9)	36,5 ± 6,3*** (ДИ 24,3-56,2)
ИЛ-10	24,7 ± 2,5 (ДИ 21,3-28,3)	28,6 ± 3,2** (ДИ 21,5-34,4)	32,6 ± 4,9*** (ДИ 23,5-48,4)	18,4 ± 1,6*** (ДИ 13,2-20,5)

\*- различия статистически достоверны при сравнении с контрольной группой ( $p < 0,05$ ).

\*\*-различия статистически достоверны при сравнении показателей групп 1, 2 и 3 между собой ( $p < 0,05$ )

в ткани ПЖ декомпенсированной локальной воспалительной реакции с дефицитом противовоспалительных цитокинов.

Результаты изучения показателей оксидативного статуса в различных экспериментальных моделях представлены в таблице 2.

Как следует из таблицы 2, здоровые животные контрольной группы в норме имеют сравнительно невысокие показатели активности ПОЛ и активности каталазы сыворотки крови и ткани ПЖ. У животных группы 1 выявлялись наименее выраженные нарушения оксидативного статуса как на органном, так и системном уровнях по сравнению с другими основными группами (2 и 3). Несмотря на наличие достоверных различий с контрольной группой ( $p < 0,05$ ), мы рассматривали этот факт как проявление функциональной компенсации органной и системной антиоксидантной защиты в норме при здоровой ПЖ. У животных группы 2 в плазме крови наблюдалось достоверное повышение концентрации промежуточных и конечных продуктов ПОЛ (диеновых конъюгатов – в 3,4 раза, а малонового диальдегида – в 1,8 раза), а также повышение активности каталазы на 40,1% по сравнению с контрольной группой ( $p < 0,05$ ). Животные группы 3 демонстриро-

вали лабораторные признаки существенного усиления реакций ПОЛ, которые проявлялись увеличением плазменных концентраций промежуточных и конечных продуктов ПОЛ на фоне достоверного существенного повышения каталазной активности сыворотки крови по сравнению с группой 1 (в 1,9 раза) и более существенно в сравнении с группой контроля (в 2,7 раза) ( $p < 0,05$ ). Уровень промежуточных продуктов ПОЛ (диеновых конъюгатов) в крови достоверно повышался в 4,3 раза по отношению к контрольной группе ( $p < 0,05$ ), а по отношению к группе 2 плазменная концентрация диеновых конъюгатов повышалась на 26,3% ( $p < 0,1$ ). При этом количество конечных продуктов ПОЛ (малонового диальдегида) в плазме крови оказалось достоверно больше на 54,6% только по отношению к контрольной группе ( $p < 0,05$ ). Статистически значимые различия были также выявлены при исследовании активности каталазы в гомогенатах ткани ПЖ, уровень которой в группе 3 оказался достоверно выше по сравнению как с группой контроля, так и с группами 1 и 2 (в 2 раза, 1,6 раза и 1,3 раза, соответственно;  $p < 0,05$ ). Дополнительно между плазменным и простатическим уровнями активности каталазы у животных основ-

ных групп была выявлена достоверная прямая корреляционная связь ( $r = +0,415; n = 60; p = 0,05$ ).

## ОБСУЖДЕНИЕ

Изучение в эксперименте цитокиновых и оксидативных реакций на системном и органном уровнях в различных моделях позволило выявить их некоторые особенности. Локальное моделирование первичного ХАП III-V категории показало, что при исходно здоровой предстательной железе (группа 1) при формировании в ней хронического неинфекционного воспаления цитокиновые и оксидативные нарушения проявляются преимущественно на органном уровне, а менее выраженные при этом изменения системного цитокинового и оксидативного балансов можно трактовать как физиологически адекватные и адаптационно-защитные, а потому до определенного момента «компенсированные».

Данная модель формирования ХАП, по нашему мнению, может соответствовать ранним (доклиническим) стадиям ХАП III-V категории, когда процесс локализован преимущественно в ткани ПЖ без достоверной связи с достоверными нарушениями системного гомеостаза.

Результаты экспериментального моделирования системного стресса в группе 2 у животных также с исходно интактной ПЖ позволили сделать вывод, что системная стрессовая реакция способна, индуцируя более выраженные нарушения обмена цитокинов и реакций ПОЛ на системном уровне (в крови), одновременно быть триггером для развития аналогичных нарушений в ткани ПЖ. Это подтверждает наличие связи между системными и органными нарушениями гомеостаза при ХАП III-V категории. Однако это же моделирование показало, что исходно здоровая ПЖ в этих условиях обладает достаточным запасом прочности системы органной противовоспалительной (противоцитокиновой) и антиокси-

**Таблица 2. Результаты раздельного изучения показателей оксидативного статуса в различных экспериментальных моделях ( $M \pm m$ ) (n=90)**

Исследуемый показатель	Группа контроля (n=30) (средний балл и доверительный интервал 0,95)	Группа 1 (n=20) (средний балл и доверительный интервал 0,95)	Группа 2 (n=20) (средний балл и доверительный интервал 0,95)	Группа 3 (n=20) (средний балл и доверительный интервал 0,95)
<b>Периферическая кровь</b>				
Диеновые конъюгаты (ммоль/л)	4,5 ± 1,3 (ДИ 1,2-6,9)	6,5 ± 1,2 (ДИ 1,8-8,8)	15,2 ± 2,3* (ДИ 10,5-23,9)	19,2 ± 1,3* (ДИ 12,6-27,9)
Малоновый диальдегид (ммоль/л)	0,32 ± 0,08 (ДИ 0,12-0,39)	0,45 ± 0,03* (ДИ 0,22-0,56)	0,55 ± 0,03* (ДИ 0,45-1,23)	0,57 ± 0,05* (ДИ 0,51-0,63)
Активность каталазы (мкат/л)	48,3 ± 4,7 (ДИ 25,8-61,9)	55,3 ± 2,7** (ДИ 32,8-64,9)	67,9 ± 6,3** (ДИ 54,3-73,8)	132,2 ± 5,3** (ДИ 65,2-156,7)
<b>Гомогенат предстательной железы (пг/мг ткани)</b>				
Диеновые конъюгаты (ммоль/л)	25,7 ± 1,2 (ДИ 12,4-35,3)	29,9 ± 0,6* (ДИ 22,4-39,3)	34,6 ± 3,2* (ДИ 19,2-43,3)	38,7 ± 2,6* (ДИ 27,4-48,9)
Малоновый диальдегид (ммоль/л)	35,3 ± 3,7 (ДИ 15,9-39,9)	42,3 ± 1,2** (ДИ 21,9-41,2)	46,9 ± 2,4** (ДИ 25,6-54,8)	50,3 ± 2,2** (ДИ 34,9-61,2)
Активность каталазы (мкат/л)	19,2 ± 1,4 (ДИ 17,0-22,7)	24,2 ± 0,5** (ДИ 20,2-29,7)	29,2 ± 2,8** (ДИ 23,9-32,4)	38,6 ± 2,3** (ДИ 9,5-16,9)

\*- различия статистически достоверны при сравнении с контрольной группой ( $p < 0,05$ ).

\*\*- различия статистически достоверны при сравнении показателей групп 1, 2 и 3 между собой ( $p < 0,05$ ).

дантной защиты, позволяющей ей адекватно и достаточно полноценно реагировать на изменения системного гомеостаза, о чем свидетельствовал адаптационно-защитный и физиологически адекватный характер протекания цитокиновых и оксидативных реакций в группе 2.

Данная модель формирования ХАП III-B категории, по нашему мнению, может отражать важную роль системных стрессовых реакций в индукции нарушений гомеостаза в ткани исходно здоровой ПЖ, которые характерны для ХАП III-B категории.

В комбинированной модели ХАП и системного стресса (группа 3) изменения цитокинового и оксидативного статусов на системном уровне (крови) имели одинаково направленный в целом компенсированный характер, как и в группах 1 и 2. Однако в гомогенатах ПЖ выявлялись признаки функциональной декомпенсации органной системы противовоспалительной и антиоксидантной защиты, что проявлялось дефицитом противовоспалительного цитокина ИЛ-10 по отношению к провоспалительному цитокину ИЛ-8, а также наибольшим (в сравнении во всеми группами) повышением активности каталазы ПЖ. Таких органных гомеостатических сдвигов ни в одной из групп исследования выявлено не было. Эти находки позволили сделать вывод, что исходно нездоровая ПЖ менее устойчива к воздействию системного стресса, который способен дополнительно усугубить метаболизм железа. При этом «физиологичность» протекания органных цитокиновых и оксидативных реакций, наблюдавшаяся в двух экспериментальных мономоделях (ХАП и системный стресс по отдельности группы 1 и 2, соответ-

ственно, исчезала, и ранее физиологические реакции приобретали уже характер патологических, деструктивно ориентированных и функционально избыточных (в частности, резкое повышение каталазной активности в группе 3), которые в свою очередь способны привести к дополнительной альтерации органа.

Данная комбинированная модель, по нашему мнению, может отражать естественное течение ХАП III-B категории в клинической практике, в рамках которой всегда имеет место тесное взаимодействие различных системных и органных факторов, поддерживающих и вызывающих прогрессирование основного заболевания.

Полученные результаты различных экспериментальных моделей позволяют также предложить некоторые новые лабораторные маркеры ХАП III-B категории. По нашим данным, ими могут быть сниженный уровень противовоспалительного цитокина ИЛ-10 и повышенный уровень активности каталазы секрета ПЖ, которые отражают степень декомпенсации органных нарушений при ХАП и могут применяться как первичные диагностические тесты и тесты мониторинга эффективности его терапии.

Таким образом, проведенное экспериментальное исследование продемонстрировало наличие патогенетических связей между системными и органными нарушениями гомеостаза при ХАП III-B категории, что крайне важно для понимания сущности заболевания и разработки новых методов его фармакотерапии, ориентированной на коррекцию как системных, так и органных (простатических) нарушений гомеостаза.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Патогенез ХАП III-B категории до сих пор остается не до конца понятным, поэтому, оставаясь своеобразной «темной лошадкой» современной урологии, данная форма хронических воспалительных неинфекционных заболеваний характеризуется неудовлетворительными результатами фармакотерапии, для улучшения которой необходимо изменить концепцию нашего восприятия данной нозологии. Результаты проведенного экспериментального исследования позволяют подтвердить уже имеющиеся в научной литературе многочисленные данные о том, что ХАП III-B категории, клинически протекая как преимущественно локальная патология ПЖ, на самом деле должен рассматриваться как заболевание с системными патогенетическими механизмами. Между органными и системными нарушениями гомеостаза, выявляемыми при ХАП III-B категории, существует не только тесное взаимодействие, но и взаимное отягощение, что делает это заболевание нередко резистентным в отношении традиционной локальной (простатотропной) фармакотерапии. Очевидно, прорыв в терапии ХАП III-B категории и улучшение качества жизни пациентов может быть достигнут только с позиций междисциплинарности и мультифакторности его патогенеза, что делает необходимым и целесообразным разработку и внедрение в клиническую практику новых комплексных и комбинированных методов его фармакотерапии, ориентированной на патогенетическую коррекцию как системных, так и органных (простатических) нарушений гомеостаза. ■

**Ключевые слова:** хронический абактериальный простатит (ХАП) III-B, цитокины, стресс, диеновые конъюгаты, малоновый диальдегид, каталаза, патогенез, взаимосвязь, системный уровень, органный уровень.

**Key words:** chronic abacterial prostatitis (CAP) III-B, cytokines, stress, diene conjugates, malonic dialdehyde, catalase, pathogenesis, interrelation, systemic level, organ level.

**Резюме:**

**Цель исследования:** изучить, сравнить между собой и выявить возможные взаимосвязи между нарушениями гомеостаза системного (в крови) и органного (в ткани предстательной железы) характера в различных экспериментальных моделях хронического абактериального простатита (ХАП) III-B.

**Материалы и методы.** В эксперименте использовано 90 беспородных половозрелых здоровых самцов белых крыс массой тела 180-200 граммов, которые были разделены на 4 группы: контрольная группа (n=30) и 3 основные группы экспериментального моделирования (группа 1 (n=20) – животные с экспериментальной моделью ХАП; группа 2 (n=20) – животные с экспериментальной моделью системного стресса; группа 3 (n=20) – животные с комбинированной экспериментальной моделью ХАП и системного стресса. У всех животных исследовались периферическая кровь (системный уровень) и гомогенат ткани предстательной железы (органый уровень), в которых изучались идентичные гомеостатические показатели цитокинового обмена (ИЛ-8 и ИЛ-10) и оксидативного статуса (диеновые конъюгаты, малоновый диальдегид, активность каталазы), показатели контрольной группы были приняты за условную норму.

**Результаты.** В модели ХАП показано, что наиболее существенные сдвиги по изучаемым параметрам гомеостаза наблюдались в гомогенате предстательной железы и в меньшей степени в системном кровотоке ( $p < 0,05$ ). Эти находки могут отражать ранние, начальные (доклинические) стадии ХАП III-B. В модели системного стресса при исходно интактной предстательной железе показана способность системной стрессовой реакции запускать нарушения цитокинового и оксидативного характера не только в системном кровотоке, но и в гомогенатах предстательной железы. Данные находки позволяли расценивать системный стресс как возможный патогенетический системный фактор ХАП III-B. Комбинированная модель продемонстрировала наличие достоверных связей между системными и органными нарушениями цитокинового и оксидативного гомеостаза, которые склонны не только к взаимодействию, но и взаимному отягощению.

**Выводы.** Хронический абактериальный простатит III-B может рассматриваться как локальная патология предстательной железы со смешанным мультифакторным патогенезом, опосредуемым взаимодействием и взаимным отягощением системных и органных гомеостатических нарушений. С учетом результатов экспериментального исследования с целью улучшения результатов лечения ХАП III-B необходимо развить патогенетическую комплексную фармакотерапию, направленную одновременно на коррекцию всех гомеостатических нарушений, как на органном, так и на системном уровнях.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Summary:**

**Interaction of systemic and local homeostasis disturbances in patients with chronic abacterial prostatitis III-B (Experimental study).**

I.S. Shormanov, I.I. Mozhaev, Ch.A. Sokolova, A.I. Ryzhkov, N.S. Shormanova

**Aim** is to study, compare and identify the possible interrelations between the homeostasis disorders of the systemic (blood) and organ (in the prostate gland) levels in various experimental models of chronic abacterial prostatitis (CAP) III-B.

**Material and methods.** In the experiment 90 random adult healthy male rats weighing 180-200 grams were used, which were divided into 4 groups: control group (n = 30) and 3 basic groups of experimental modeling (group 1 (n = 20) – animals with experimental model of CAP, group 2 (n = 20) – animals with experimental model of systemic stress, group 3 (n = 20) – animals with combined experimental model of CAP and system stress. Peripheral blood (systemic level) and tissue homogenate (organ level) in which identical homeostatic indices of cytokine metabolism (IL-8 and IL-10) and oxidative status (diene conjugates, malonic dialdehyde, catalase activity) were studied at all animals, and the parameters of the control group were taken as the conditional norm.

**Results.** In the CAP model it was shown that the most significant shifts in the studied homeostatic parameters were observed in the homogenate of the prostate gland and to a lesser extent in the systemic blood flow ( $p < 0.05$ ). These findings can reflect the early, initial (pre-clinical) stages of CAP III-B. In the model of systemic stress with initially intact prostate, the ability of a systemic stress reaction to trigger cytokine and oxidative disorders not only in the systemic blood stream but also in the homogenates of the prostate gland is shown. These findings allowed us to regard systemic stress as a possible pathogenetic systemic factor of CAP III-B. The combined model demonstrated the presence of reliable links between systemic and organ disorders of cytokine and oxidative homeostasis, which are prone not only to interaction, but also to mutual burdening.

**Conclusions.** Chronic abacterial prostatitis III-B can be considered as a local pathology of the prostate with mixed multifactorial pathogenesis, mediated by interaction and mutual burdening of systemic and organ homeostatic disorders. Taking into account the results of the experimental study in order to improve the results of treatment of CAP III-B, it is necessary to develop pathogenetic complex pharmacotherapy, directed simultaneously at the correction of all homeostatic disorders, both at the organ and systemic levels.

**ЛИТЕРАТУРА**

1. Pavone-Macaluso M. Chronic prostatitis Syndrome: a common, but poorly understood condition. Part II. *Eur Urol Suppl* 2007;5(1):16-25
2. Pontari M. Chronic prostatitis/chronic pelvic pain: the disease. *J Urol* 2009;182(1):19-20. doi: 10.1016/j.juro.2009.04.053
3. Кульчавеня Е.В., Холтобин Д.П., Шевченко С.Ю., Потапов В.В., Зулин В.В. Частота хронического простатита в структуре амбулаторного урологического приема. *Экспериментальная и клиническая урология* 2015;(1):16-18.
4. Доста Н.И., Севостьянов Н.С. Простатит: современные аспекты этиопатогенеза, диагностики и лечения. *Рецепт* 2014; 93(1):124-130.
5. Cohen JM, Fagin AP, Hariton E, Niska JR, Pierce MW, Kuriyama A, et al. Therapeutic intervention for chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome (CP/CPPS): a systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2012;7(8):e41941. doi: 10.1371/journal.pone.0041941
6. Engeler D, Baranowski AP, Borovicka J, Cottrell A, Dinis-Oliveira P, Elneil S, et al. Guidelines on Chronic Pelvic Pain. *EAU*, 2014. 132 p. URL: [https://uroweb.org/wp-content/uploads/26-Chronic-Pelvic-Pain\\_LR.pdf](https://uroweb.org/wp-content/uploads/26-Chronic-Pelvic-Pain_LR.pdf)
7. Белоусов И.И. Диагностика и лечение невоспалительной формы хронического абактериального простатита: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. Ростов-на-Дону: 2014. 47 с.
8. Сивков А.В., Ромих В.В., Захарченко А.В. Хронический простатит категории III-B/синдром хронической тазовой боли и сексуальные дисфункции. *Андрология и генитальная хирургия* 2015;(4): 18-26.
9. Тюзиков И.А., Иванов А.П. Абактериальный синдром хронической тазовой боли у мужчин как мультидисциплинарная проблема. *Фундаментальные исследования* 2012;(1):121-124.
10. Тюзиков И.А. Взаимосвязь системных факторов в патогенезе синдрома хронической тазовой боли у мужчин. *Урология* 2012;(6):48-51.
11. Nickel JC, Weidner W. Chronic prostatitis: current concepts and antimicrobial therapy. *Infect. Urol* 2000;13(5a): 22-28.
12. Harman D. Aging: A theory based on free radical and radiation chemistry. *J Gerontol* 1956 Jul;11(3):298-300
13. Менщикова Е.Б., Ланкин В.З., Зенков Н.К., Бондарь И.А., Круговых Н.Ф., Труфакин В.А. М. Окислительный стресс. Проксиданты и антиоксиданты. Фирма "Слово", 2006, 556 с.

14. Дорощев С.Д., Кудрявцев Ю.В., Кудрявцева Л.В. Иммуногистохимические аспекты хронического абактериального простатита. *Эффективная фармакотерапия* 2014;2:26-38.
15. Серегин, С.П. Пути повышения эффективности патогенетически обоснованного лечения хронического простатита: дис. ... д-ра. мед.наук. Челябинск, 1997. 190 с.
16. Новиков А. В., Серегин С. П., Шестаков С. Г., Шатохин М. Н. Антиоксидантный статус и состояние местного иммунитета у больных хроническим простатитом. *Курский, научно-практический вестник "Человек и его здоровье"* 2001; 2: 50-53.
17. Леонтьев И.Г. Перекисное окисление липидов и содержание катионных белков при лечении хронического уретрогенного простатита лазеромангнитоэлектростимуляцией: автореф. дис. ... канд.мед.наук. Тюмень, 2006. 22 с.
18. Huang S, Fang X, Meng Y, Chen Y, Zhang X, Zhao S. Sympathetic nervous system overactivity in the Wistar rat with proliferative lesions of ventral prostate induced by chronic stress. *Urol Int* 2009;83(2):230-5. doi: 10.1159/000230030
19. Schwartz ES, Xie A, La JH, Gebhart GF. Nociceptive and inflammatory mediator upregulation in a mouse model of chronic prostatitis. *Pain* 2015;156(8):1537-44. doi: 10.1097/j.pain.000000000000201
20. Jang TL, Schaeffer AJ. The role of cytokines in prostatitis. *World J Urol* 2003;21(2):95-99.
21. Тюзиков И.А., Мартов А.Г., Иванов А.П. Влияние острого операционного стресса на обмен биогенных аминов в предстательной железе и стероидогенез (экспериментальное исследование). *Урология* 2012;(4):33-36.
22. Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ. [Под ред. Фисенко В.П.] М.: МЗ РФ, 2000. 398 с.
23. Алешин Б.В., Бондаренко Л.А., Бреславский А.С. Функциональные и структурные изменения коры надпочечников у кроликов в условиях хронического воспаления предстательной железы. *Бюллетень экспериментальной биологии* 1977;83(3): 276-277.
24. Коржевский Д.Э., Гиляров А.В. Основы гистологической техники. М.: Спецлит, 2010. 94 с.
25. Методы биохимических исследований. [Под ред. Прохорова М.И.]. Л.: Медицина, 1982. 272 с.
26. Коломейцева И.А. Изменение структуры сна при разных сроках стрессирования. *Экспериментальные неврозы и их фармакологическая терапия*. М.: Наука, 1988; С. 53-60
27. Борисов Л.Б. Медицинская микробиология, вирусология, иммунология. М.: ГЭОТАР-Медицина, 2002. 736 с.
28. Хайтов Р.М., Игнатъева Г.А., Сидорова И.Г. Иммунология. М.: Медицина, 2000. 430 с.
29. Стальная И.Д. Метод определения диеновой конъюгации ненасыщенных высших жирных кислот. В кн.: *Современные методы в биохимии*. М.: Медицина, 1977; 63-64.
30. Стальная И.Д., Гаришвилли Т.Г. Метод определения малонового диальдегида с помощью тиобарбитуровой кислоты. В кн.: *Современные методы в биохимии*. М.: Медицина, 1977; 66-68.
31. Королюк М.А., Иванова Л.И., Майорова И.Г., Токарева В.Е. Метод определения активности каталазы. *Лабораторное дело* 1988;(1):16-19.
32. Киселёва Р.Е., Альба Н.В., Баршанова Г.С. Практикум по патобиохимии. Учебное пособие для студентов заочного отделения. Саранск, 1998.
33. Гланц С. Медико-биологическая статистика. Пер. с англ. М.: Практика, 1998. 459 с.

REFERENCES (3, 4, 7-10, 13-17, 21-33)

3. Kulchavenya E.V., Holtobin D.P., Shevchenko S.Yu., Potapov V.V., Zulin V.V. Chastota hronicheskogo prostatita v strukture ambulatornogo urologicheskogo priema. [The frequency of the chronic prostatitis in the outpatient practice]. *Экспериментальная и клиническая урология* 2015;(1):16-18. (In Russian)
- 4 Dosta N.I. Sevostyanov N.S. Prostatit: sovremennyye aspekty etiopatogeneza, diagnostiki i lecheniya. [Prostatitis: modern aspects of etiology and pathogenesis, diagnosis and treatment]. *Retsept* 2014; 93(1):124-130. (In Russian)
7. Belousov I.I. Diagnostika i lechenie nevospalitelnoy formy hronicheskogo abakterialnogo prostatita [Diagnosis and treatment of non-inflammatory form of chronic abacterial prostatitis]. *Dr. Med. Sci. (thesis)*. Rostov-na-Donu: 2014. 47 p. (In Russian)
8. Sivkov A.V., Romih V.V., Zaharchenko A.V. Hronicheskij prostatit kategorii IIIB/sindrom hronicheskoy tazovoy boli i seksualnyie disfunktsii. [Chronic prostatitis of category IIIB / chronic pelvic pain syndrome and sexual dysfunctions]. *Andrologiya i genitalnaya hirurgiya* 2015;(4): 18-26. (In Russian)
9. Tyuzikov I.A., Ivanov A.P. Abakterialnyy sindrom hronicheskoy tazovoy boli u muzhchin kak multidistsiplinarnaya problema. [Abacterial chronic pelvic pain syndrome at men as multidisciplinary problem]. *Fundamentalnyie issledovaniya* 2012;(1):121-124. (In Russian)
10. Tyuzikov I.A. Vzaimosvyaz sistemnyih faktorov v patogeneze sindroma hronicheskoy tazovoy boli u muzhchin. [Relationship of systemic factors in the pathogenesis of chronic pelvic pain syndrome in men]. *Urologiya* 2012;(6):48-51. (In Russian)
13. Menschikova E.B., Lankin V.Z., Zenkov N.K., Bondar I.A., Krugovyyih N.F., Trufakin V.A. M. Okislitelnyy stress. *Prooksidanty i antioksidanty*. Firma "Slovo", 2006, 556 p. (In Russian)
14. Dorofeev S.D., Kudryavtsev Yu.V., Kudryavtseva L.V. Immunogistohimicheskie aspekty hronicheskogo abakterialnogo prostatita. [Immunohistochemistry of chronic abacterial prostatitis]. *Effektivnaya farmakoterapiya* 2014;2:26-38. (In Russian)
15. Seregin, S.P. Puti povysheniya effektivnosti patogeneticheski obosnovannogo lecheniya hronicheskogo prostatita. [Ways of increasing the effectiveness of pathogenetically substantiated treatment of chronic prostatitis]: *Dr. med.nauk. (Dissertation)* Chelyabinsk, 1997. 190 p. (In Russian)
16. Novikov A. V., Seregin S. P., Shestakov S. G., Shatohin M. N. Antioksidantnyy status i sostoyanie mestnogo immuniteta u bolnyih hronicheskim prostatitom. [Antioxidant status and state of local immunity in patients with chronic prostatitis]. *Kurskiy, nauchno-prakticheskiy vestnik "Chelovek i ego zdorove"* 2001; 2: 50-53. (In Russian)
17. Leontev I.G. Perekisnoe okislenie lipidov i sodержание kationnyih belkov pri lechenii hronicheskogo uretrogennoho prostatita lazeromagnitoelektrostimulyatsiyey. [Peroxide oxidation of lipids and the content of cationic proteins in the treatment of chronic urethrogenic prostatitis by laser magneto-electrostimulation]. *Cand.med.nauk. (thesis)*. Tyumen, 2006. 22 p. (In Russian)
21. Tyuzikov I.A., Martov A.G., Ivanov A.P. Vliyaniye ostrogo operatsionnogo stressa na obmen biogennyih aminov v predstatelnoy zheleze i steroidogenez (eksperimentalnoe issledovanie). [Effect of acute operational stress on the exchange of biogenic amines in prostate gland and steroidogenesis (experimental study)] *Urologiya* 2012;(4):33-36. (In Russian)
22. Rukovodstvo po eksperimentalnomu (doklinicheskomu) izucheniyu novyih farmakologicheskikh veshchestv. [Editor Fisenko V.P.] M.: MZ RF, 2000. 398 p. (In Russian)
23. Aleshin B.V., Bondarenko L.A., Breslavskiy A.S. Funktsionalnyie i strukturnyye izmeneniya kory nadpochechnikov u krolikov v usloviyah hronicheskogo vospaleniya predstatelnoy zhelezy. [Functional and structural changes in the adrenal cortex of rabbits in conditions of chronic inflammation of the prostate]. *Byulleten eksperimentalnoy biologii* 1977;83(3): 276-277. (In Russian)
24. Korzhevskiy D.E., Gilyarov A.V. Osnovy gistologicheskoy tehniki. M.: Spetslit, 2010. 94 p. (In Russian)
25. Metody biokhimicheskikh issledovaniy. [Editor Prohorova M.I.]. L.: Meditsina, 1982. 272 p. (In Russian)
26. Kolomeytseva I.A. Izmeneniye strukturyi sna pri raznyih srokah stressirovaniya. *Eksperimentalnyie nevrozy i ih farmakologicheskaya terapiya*. M.: Nauka, 1988; P. 53-60. (In Russian)
27. Borisov L.B. Meditsinskaya mikrobiologiya, virusologiya, immunologiya. M.: GEOTAR-Meditsina, 2002. 736 p. (In Russian)
28. Haitov R.M., Ignateva G.A., Sidorova I.G. Immunologiya. M.: Meditsina, 2000. 430 p. (In Russian)
29. Stalnaya I.D. Metod opredeleniya dienovoy kon'yugatsii nenasyischennyih vyisshih zhirnyih kislot. V kn.: *Sovremennyye metody v biokhimii*. M.: Meditsina, 1977; 63-64. (In Russian)
30. Stalnaya I.D., Garishvilli T.G. Metod opredeleniya malonovogo dialdegida s pomoshchyu tiobarbiturovoy kisloty. V kn.: *Sovremennyye metody v biokhimii*. M.: Meditsina, 1977; 66-68. (In Russian)
31. Korolyuk M.A., Ivanova L.I., Mayorova I.G., Tokareva V.E. Metod opredeleniya aktivnosti katalazy. *Laboratornoe delo* 1988;(1):16-19. (In Russian)
32. Kiselyova R.E., Alba N.V., Barshanova G.S. Praktikum po patobiokhimii. *Uchebnoe posobie dlya studentov zaochnogo otdeleniya*. Saransk, 1998. (In Russian)
33. Glants S. *Mediko-biologicheskaya statistika*. (Transl. from Eng). M.: Praktika, 1998. 459 p. (In Russian)

# Влияние противоишемической терапии на восстановление функции мочевого пузыря после острой задержки мочи

**В.И. Кирпатовский<sup>1</sup>, А.Ю. Баблумян<sup>2</sup>, С.А. Голованов<sup>1</sup>, В.В. Дрожжева<sup>1</sup>, Н.К. Адамян<sup>3</sup>, А.А. Мурадян<sup>2</sup>, Л.В. Кудрявцева<sup>4</sup>, Е.В. Фролова<sup>5</sup>**

<sup>1</sup> НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н.А.Лопаткина – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» МЗ РФ

<sup>2</sup> Государственный медицинский университет им. М.Гераци, Ереван, Республика Армения

<sup>3</sup> ГБОУ «Ярославский государственный медицинский университет» МЗ РФ

<sup>4</sup> ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М.Сеченова

<sup>5</sup> ВИНТИ РАН

## Сведения об авторах:

Кирпатовский В.И. – д.м.н., профессор, гл. научный сотрудник НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н.А.Лопаткина – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, e-mail: vladkirp@yandex.ru

Kirpatovskiy V.I. – Dr. Sc., professor, chief Researcher of N.A. Lopatkin Scientific Research Institute of Urology and Interventional Radiology – Branch of the National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of Russian Federation, e-mail: vladkirp@yandex.ru

Баблумян А.Ю. – д.м.н. кафедра урологии Государственного медицинского университета им. М.Гераци, Ереван, Республика Армения

Bablumyan A.Yu. – Dr.Sc., department of urology of the State Medical University named after M. Heratsi, Yerevan, Republic of Armenia

Голованов С.А. – д.м.н., руководитель группы клинической лабораторной научно-лабораторного отдела НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н.А.Лопаткина – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава, e-mail: sergeyGol124@mail.ru

Golovanov S.A. – Dr. Sc., head of clinical laboratory group of scientific laboratory department, N.A. Lopatkin Scientific Research Institute of Urology and Interventional Radiology – Branch of the National Medical Research Centre of Radiology of the Ministry of Health of Russian Federation, e-mail: sergeyGol124@mail.ru

Дрожжева В.В. – старший научный сотрудник научно-лабораторного отдела НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н.А.Лопаткина – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, e-mail: drozhzhevavv@mail.ru

Drozhzheva V.V. – researcher of scientific Laboratory Department of N.A. Lopatkin Scientific Research Institute of Urology and Interventional Radiology – Branch of the National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of Russian Federation, e-mail: drozhzhevavv@mail.ru

Адамян Н.К. – врач-уролог Ярославского Государственного медицинского университета

Adamyun N.K. – urologist at the Yaroslavl State Medical University

Мурадян А.А. – директор Государственного Университета им. М.Гераци, Ереван, Республика Армения.

Muradyan A.A. – head of the State Medical University named after M. Heratsi, Yerevan, Republic of Armenia

Кудрявцева Л.В. – ассистент кафедры патологической анатомии медицинского института РУДН.

Kudryavtseva L.V. – assistant of the department of pathological anatomy of medical institution of RUDN.

Фролова Е.В. – н.с. отдела Биология ВИНТИ РАН

Frolova – researcher of Biology department VINITI RAS

**П**атогенез развития дисфункции мочевого пузыря у больных с доброкачественной гиперплазией предстательной железы (ДГПЖ) в последнее время связывают с ухудшением его кровоснабжения, что подтверждается как данными экспериментальных исследований, так и клиническими наблюдениями [1-6].

Имеется большое количество публикаций, свидетельствующих, что ухудшение кровоснабжения стенки мочевого пузыря приводит к хронической гипоксии детрузора, запускающей каскад патологических метаболических реакций, ведущих к нарушению функции гладкомышечных клеток детрузора и нейрогенной вегетативной регуляции сократительной активности мочевого пузыря [7-11].

Эти нарушения могут приводить к развитию острой задержки мочи, являющейся серьезным осложнением ДГПЖ.

С учетом этих данных ряд исследователей считает целесообразным включение в схему лечения больных ДГПЖ с сопутствующими ирритативными расстройствами мочеиспускания препаратов, обладающих противоишемическим, антигипоксическим и антиоксидантным действием [10-12]. Проведенные нами экспериментальные исследования с моделированием инфравезикальной обструкции у крыс [13,14] свидетельствуют о целесообразности такого подхода. Терапия крыс с ИВО комплексом препаратов, состоящего из жирорастворимого антиоксидантов  $\alpha$ -токоферола и метилдола, пентокси-

филлина, улучшающего реологические свойства крови и блокатора кальциевых каналов дилтиазема способствовала улучшению микроциркуляции в стенке мочевого пузыря, уменьшала выраженность ферментурии, что свидетельствовало о цитопротективном действии препаратов, и в конечном итоге препятствовала развитию детрузорной гиперактивности.

Данное исследование посвящено оценке влияния этого комплекса противоишемических препаратов на возможность уменьшения повреждения мочевого пузыря при таком осложнении ДГПЖ, как острая задержка мочи, что является экстренной ситуацией, и при этом дальнейшая лечебная тактика зависит от того, насколько удастся восстановить функцию мочеиспуска-

ния после ликвидации задержки. В экспериментальных исследованиях на крысах изучали протективное действие этих препаратов на состояние микроциркуляции, морфологических, биохимических и функциональных параметров, характеризующих состояние мочевого пузыря, а в клинической части работы оценивали эффективность этого противошокового комплекса на частоту восстановления самостоятельного мочеиспускания и выраженность ферментурии у больных с ДГПЖ, осложненной острой задержкой мочи.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В экспериментальных исследованиях у 35 самок крыс моделировали острую задержку мочи, вызванную пережатием на 4 часа предпузырного отдела уретры микросудистым зажимом в условиях предварительного наполнения мочевого пузыря физиологическим раствором (рис. 1).

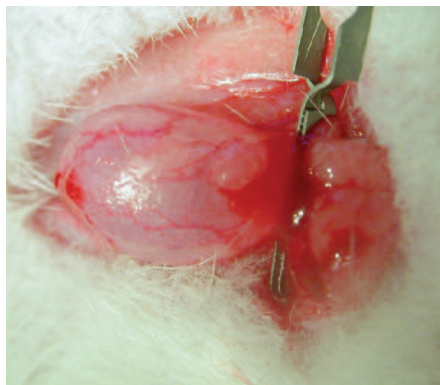


Рис. 1. Моделирование острой задержки мочи у крыс

В 1-й серии (контрольной, 10 крыс) лечебных действий не производили. Во 2-й серии (10 крыс) животным сразу после ликвидации обструкции мочевых путей и на следующий день внутрибрюшинно вводили  $\alpha$ -адреноблокатор доксазозин из расчета 40 мкг/кг в сутки, поскольку терапия  $\alpha$ -адреноблокаторами считается терапией первой линии при этой ситуации. В 3-й серии (10 животных) крысам вводили

$\alpha$ -токоферола ацетат в виде 5% масляного раствора в/м 10 мг/кг в сутки, мексидол 5 мг/кг, пентоксифиллин 4 мг/кг в и дилтиазем 2 мг/кг в/бр 1 раз в сутки в день операции и на следующий день. Пять intactных крыс служили контролем.

Через 1 сутки после восстановления оттока мочи крыс высаживали в обменные клетки для сбора суточной мочи, в которой определяли активность следующих ферментов: трансаминаз (АЛТ и АСТ), щелочной фосфатазы (ЩФ), лактатдегидрогеназы (ЛДГ), гамма-глутамилтранспептидазы (ГГТП), N-ацетилгликозидазы (НАГ), холинэстеразы (ХЭ), общей креатинфосфокиназы (КФК). Рассчитывали удельную активность ферментов в пересчете на 1 мМ креатинина мочи. Уровень ферментурии характеризовал выраженность клеточного повреждения, вызванного ОЗМ [15]. Для подтверждения того, что гиперферментурия обусловлена выходом ферментов из поврежденных клеток мочевого пузыря определяли активность этих же ферментов в стенке органа. Для этого готовили гомогенат удаленного мочевого пузыря в физиологическом растворе при соотношении раствор/ткань 10:1. В нем определяли активность вышеуказанных ферментов в пересчете на 1 мг белка гомогената. Определение активности ферментов в моче и тканевом гомогенате проводили на биохимическом анализаторе «Advia 1200» (Bayer-Siemens, ФРГ) с использованием стандартных наборов реактивов.

В части опытов сразу после удаления мочевого пузыря готовили тонкие тканевые срезы и инкубировали их в растворе с флуоресцентными зондами: эфиром тетраметилродамина (TMRE), избирательно накапливающимся в активно функционирующих митохондриях и ди-хлорфлуоресцеином (DCF), приобретающим способность к флуоресценции после взаимодействия с активными формами кислорода, с последующим определением актив-

ности флуоресценции с помощью лазерной конфокальной микроскопии (LSM5, Carl Zeiss, ФРГ). Количественное измерение интенсивности флуоресценции проводили с помощью специальной программы и выражали в условных единицах свечения (усл. ед.) Уменьшение интенсивности флуоресценции TMRE свидетельствовало о повреждении митохондрий преимущественно в гладкомышечных клетках мочевого пузыря, а увеличение интенсивности флуоресценции DCF свидетельствовало об активации продукции активных форм кислорода.

В клинической части работы анализировали истории болезни 60 больных ДГПЖ с острой задержкой мочи, проходивших лечение в ЯрМГУ. У 30 из них с целью попытки восстановления самостоятельного мочеиспускания выполнялась катетеризация мочевого пузыря с терапией  $\alpha$ -адреноблокатором тамсулозином (1 капсула 600 мг 1 раз в сутки в течение 5 дней) (группа сравнения). Другие 30 пациентов получали комплекс противошоковых препаратов –  $\alpha$ -токоферол 300 мг 1 раз в сутки, мексидол 125 мг 2 раза в сутки, пентоксифиллин 100 мг 2 раза в сутки и дилтиазем 60 мг 2 раза в сутки в течение 5 дней (основная группа). Больным обеих групп выполнялась катетеризация мочевого пузыря уретральным катетером в течение 3-5 суток с назначением соответствующей медикаментозной терапии. После удаления катетера оценивали возможность пациента мочиться самостоятельно. При восстановлении адекватного мочеиспускания медикаментозную терапию продолжали. В случае невозможности больного помочиться выполняли троакарную цистостомию. При частичном восстановлении мочеиспускания прибегали к повторным катетеризациям мочевого пузыря на фоне продолжающейся медикаментозной терапии. Обе группы пациентов были сопоставимы по возрасту, длительности заболевания, предшествующей терапии, ■

длительности ОЗМ и объему предстательной железы (табл. 1).

Больные обеих групп подвергались стандартному урологическому обследованию. Дополнительно проводили определение активности ферментов в моче после ликвидации острой задержки мочи (в первые сутки и через 3-5 дней после ликвидации обструкции), как описано ранее.

Статистическую обработку цифрового материала проводили с помощью компьютерных программ MS Excel 2007 и Statistica 10.0. Групповые значения показателей выражали в виде средней арифметической и ошибки средней ( $M \pm m$ ). Значимость различий между средними значениями исследуемых групп оценивали по критерию *t* Стьюдента. Различия по качественным показателям оценивали по критерию  $\chi^2$ .

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Проведенные исследования на крысах, у которых моделировали 4-х часовую задержку мочи, выявили резко выраженное повреждение мочевого пузыря, проявляющееся значительном снижении функциональной активности митохондрий с выраженной активацией продукции активных форм кислорода. Важно отметить, что эти изменения выявлялись в гладкомышечных клетках детрузора, то есть функционально активных элементах, определяющих сократительную активность органа. На следующие сутки после 4-х часовой ОЗМ происходило выраженное уменьшение флуоресценции зонда TMRE в гладкомышечных клетках мочевого пузыря, что свиде-

тельствовало о выраженном повреждении митохондрий и об уменьшении их АТФ-синтезирующей способности, наряду с усилением свечения зонда DCF, указывающим на активацию синтеза активных форм кислорода (рис. 2). Количественное определение интенсивности флуоресценции зондов в интактном и обструктивном мочевом пузыре выявило достоверное различие этих параметров.

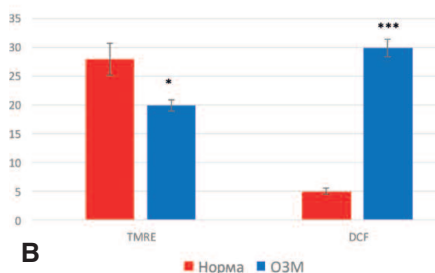
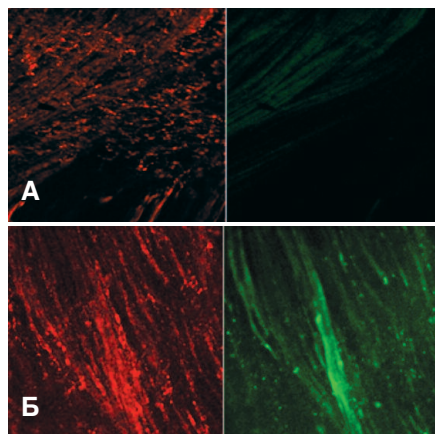


Рис. 2. Влияние ОЗМ на интенсивность флуоресценции зондов TMRE (красное свечение) и DCF (зеленое свечение) в мышечной оболочке мочевого пузыря. А – интактный мочевой пузырь, Б – через сутки после ОЗМ. В – количественный анализ (усл. ед.). Достоверность различий: \* -  $p < 0,05$ , \*\*\* -  $p < 0,001$

Эти изменения характерны для состояния ишемии органа, что подтверждено в наших более ранних публикациях [16].

Выраженное повреждение клеток детрузора проявляется в выходе внутриклеточных ферментов в мочу из поврежденных клеток. В моче

крыс, перенесших 4-х часовую ОЗМ, резко повышалась активность большинства исследуемых ферментов ( $p < 0,001$ ), за исключением ГГТП и ХЭ, изменения которых оказались статистически недостоверными (рис. 3).

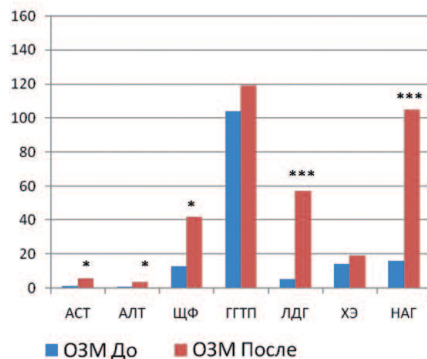


Рис. 3. Активность ферментов в моче до и через сутки после 4-х часовой ОЗМ. Достоверность различий: \* -  $p < 0,05$ , \*\*\* -  $p < 0,001$

АЛТ, АСТ и ЛДГ являются цитоплазматическими ферментами и их усиленный выход в мочу свидетельствует о деструкции ряда клеток или о резком повышении проницаемости клеточных мембран, что также указывает на выраженное клеточное повреждение. Резкое увеличение активности НАГ, являющимся лизосомальным ферментом, свидетельствует об активации лизосом и их лабильности с выходом лизосомальных ферментов за пределы органелл, а затем и клеток.

Соответственно достоверно уменьшалась активность изученных ферментов в стенке обструктивного мочевого пузыря ( $p < 0,05 - p < 0,01$ ) (рис. 4), и это подтверждало, что источником ферментурии является именно мочевой пузырь.

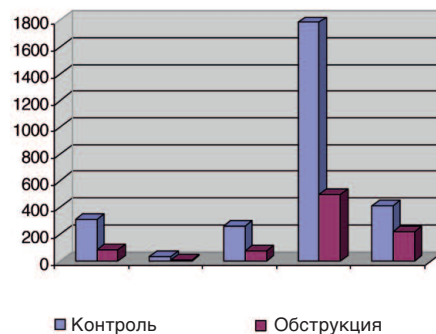


Рис. 4. Активность ферментов в стенке мочевого пузыря до и через сутки после 4 часовой ОЗМ. Достоверность различий: \* -  $p < 0,05$ , \*\* -  $p < 0,01$

Таким образом, 4-х часовая ОЗМ вызывает выраженные нару-

Таблица 1. Сравнительная характеристика анализируемых групп

Параметры	Тамсулозин	Противоишемический комплекс
Возраст (лет)	64,8±4,9	66,4±4,1
Длительность анамнеза (лет)	4,8±1,6	3,0±1,2
Терапия α-блокаторами в анамнезе (% больных)	65,7%	60,0%
Повторная ОЗМ (% больных)	26%	17%
Объем предстательной железы (см³)	86,3±4,3	83,6±3,1



шения метаболизма клеток детрузора с их массивным повреждением. В дальнейшем мы в сравнительном аспекте оценили защитное действие α-адреноблокатора доксазозина и комплекса противоишемических препаратов на выраженность клеточного повреждения.

Оказалось, что в опытах с терапией противоишемическими средствами степень повреждения митохондрий и активизация продукции активных форм кислорода значительно уменьшались (рис. 5).

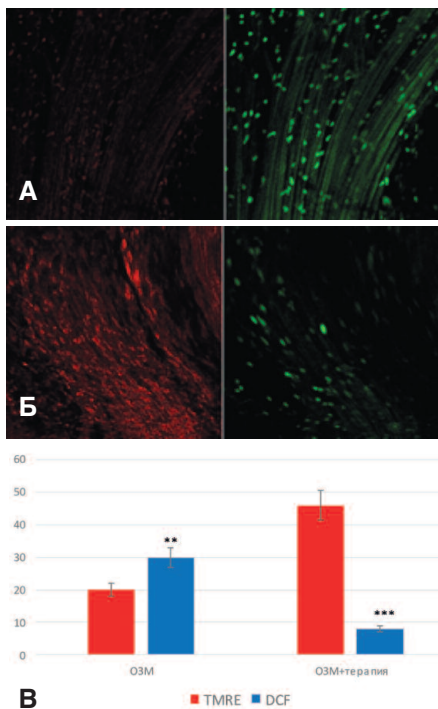


Рис. 5. Влияние терапии комплексом противоишемических препаратов на интенсивность флуоресценции зонда TMRE (красное свечение) и DCF (зеленое свечение) в стенке мочевого пузыря через сутки после ОЗМ. А – контрольный опыт, Б – терапия противоишемическими препаратами. В – количественный анализ (усл. ед.). Достоверность различий: \*\* -  $p < 0,01$ , \*\*\* -  $p < 0,001$

В опытах с противоишемической терапией флуоресценция зонда TMRE возрастала с  $20 \pm 2$  до  $46 \pm 3$  усл. ед. ( $p < 0,001$ ), что свидетельствовало о сохранении функциональной полноценности митохондриального аппарата гладкомышечных клеток детрузора. При этом значительно ингибировалась продукция активных форм кислорода, о чем свидетельствовала слабая флуоресценция зонда DCF (уменьшение с  $30 \pm 3$  до  $8 \pm 2$  усл. ед.). Эти значения практически соответст-

вуют нормальным показателям интактного мочевого пузыря.

Таким образом, противоишемическая терапия препятствовала активации цитодеструктивных процессов, связанных с нарушением функции митохондрий и с оксидантным повреждением гладкомышечных клеток детрузора, вызванными ОЗМ. Это проявлялось в уменьшении клеточной деструкции, индикатором чего была выраженность ферментурии.

Если в опытах без терапии на следующие сутки после 4-х часовой ОЗМ выявляли резкое увеличение активности большинства ферментов – в 7-15 раз (достоверность различия для всех ферментов  $p < 0,001$ ) (за исключением НАГ и ГГТП), то в условиях медикаментозной терапии выраженность ферментурии существенно снижалась (табл. 2). При этом действие доксазозина и противоишемических препаратов различалось. Если доксазозин уменьшал выход в мочу цитоплазматических ферментов (АСТ, АЛТ, ЛДГ) и ХЭ, попадающей в мочу путем фильтрации в почечных клубочках, то в опытах с противоишемической терапией уменьшалась активность мем-

браносвязанных ферментов (ГГТП, ЩФ) и лизосомального фермента НАГ, что свидетельствует о выраженном мембранопротективном действии этих препаратов.

В ткани мочевого пузыря активность ряда ферментов на фоне терапии повышалась, свидетельствуя об уменьшении их потери клетками вследствие их лучшей сохранности, хотя все же во всех группах она оставалась значительно ниже нормы. При этом, если на фоне терапии доксазозином повышалась активность только АСТ и АЛТ, то в опытах с терапией противоишемическим комплексом помимо этих ферментов возрастала тканевая активность ГГТП и, что особенно важно, КФК (табл. 3). То есть защитный эффект противоишемических препаратов при ОЗМ оказался несколько выше, чем протективный эффект доксазозина.

Таким образом, терапия комплексом препаратов с противоишемическим действием препятствует развитию биохимических нарушений и уменьшения клеточного повреждения. Важно, что все используемые нами противоишемические препараты являются фармакопейными

Таблица 2. Влияние медикаментозной терапии на активность ферментов в моче крыс, перенесших 4-х часовую ОЗМ (МЕ/моль креатинина)

Параметры	Контроль	Доксазозин	Противоишемический комплекс	Норма
АСТ	$6,2 \pm 1,0$	$3,9 \pm 0,5^*$	$4,2 \pm 0,4$	$0,6 \pm 0,1$
АЛТ	$2,9 \pm 0,4$	$1,6 \pm 0,2^*$	$2,8 \pm 0,4$	$0,2 \pm 0,1$
ЩФ	$35,8 \pm 3,2$	$28,3 \pm 2,9$	$17,5 \pm 2,1^*$	$47,9 \pm 1,8$
ГГТП	$90,0 \pm 5,7$	$74,2 \pm 5,9$	$24,5 \pm 3,8^*$	$87,4 \pm 3,1$
ЛДГ	$21,5 \pm 1,6$	$9,3 \pm 1,4^{**}$	$8,1 \pm 1,2^{***}$	$2,5 \pm 0,2$
ХЭ	$7,1 \pm 0,5$	$4,5 \pm 0,4^{**}$	$6,9 \pm 0,7$	$1,3 \pm 0,2$
НАГ	$5,2 \pm 0,4$	$5,6 \pm 0,4$	$0,7 \pm 0,1^{***}$	$3,1 \pm 0,2$

Достоверность различий по сравнению с контролем: \* -  $p < 0,05$ , \*\* -  $p < 0,01$ , \*\*\* -  $p < 0,001$

Таблица 3. Влияние медикаментозной терапии на активность ферментов в стенке мочевого пузыря после 4-х часовой ОЗМ (МЕ/мг белка)

Параметры	Контроль	Доксазозин	Противоишемический комплекс	Норма
АСТ	$52,1 \pm 7,6$	$91,3 \pm 8,2^*$	$73,3 \pm 6,8^*$	$302 \pm 12$
АЛТ	$3,6 \pm 0,5$	$8,7 \pm 1,2^*$	$15,3 \pm 1,6^{**}$	$31,6 \pm 0,8$
ЩФ	$2,7 \pm 0,4$	$3,3 \pm 0,5$	$4,9 \pm 0,5^*$	$10,2 \pm 32$
ГГТП	$472 \pm 55$	$465 \pm 49$	$525 \pm 68$	$1481 \pm 76$
ЛДГ	$17,9 \pm 2,4$	$11,7 \pm 2,5$	$19,1 \pm 1,8$	$41,3 \pm 4,8$
ХЭ	$299 \pm 21$	$262 \pm 19$	$401 \pm 34^*$	$6010 \pm 997$
НАГ	$36,7 \pm 3,1$	$25,4 \pm 2,6$	$44,8 \pm 5,6$	$90,6 \pm 8,9$

Достоверность различий по сравнению с контролем: \* -  $p < 0,05$ , \*\* -  $p < 0,01$

и могут быть использованы в клинике для профилактики расстройств мочеиспускания у больных ДГПЖ. Эффективность противоишемической терапии оказалась сопоставимой с терапией традиционно используемых в клинике  $\alpha$ -адреноблокаторов, а по ряду показателей превышала их действие.

Учитывая эти результаты, было проведено клиническое исследование эффективности противоишемической терапии в лечении больных ДГПЖ, осложненной ОЗМ, с оценкой частоты восстановления мочеиспускания и выраженности ферментурии, как маркера клеточного повреждения в сравнении со стандартной терапией  $\alpha$ -адреноблокатором тамсулозином.

Самостоятельное мочеиспускание удалось восстановить у 25% больных из группы, получавших тамсулозин, и у 48% пациентов из группы с противоишемической терапией. Это различие оказалось статистически значимым ( $p=0,032$ ). Более того, оказалось, что если при терапии тамсулозином мочеиспускание восстанавливалось преимущественно у больных, у которых объем остаточной мочи не превышал 200 мл, то при назначении противоишемической терапии восстановление мочеиспускания не зависело от объема остаточной мочи. Даже при ее объеме 250-300 мл на фоне терапии восстанавливалось адекватное мочеиспускание (рис. 6). Среди больных с объемом остаточной мочи более 200 мл процент вос-

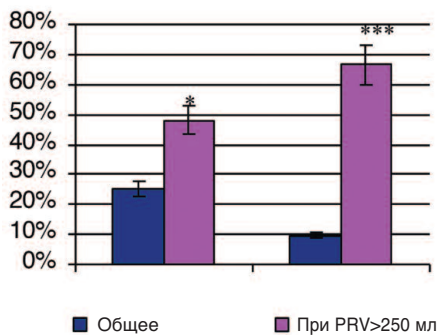


Рис. 6. Влияние терапии тамсулозином и противоишемическими препаратами на частоту восстановления мочеиспускания у больных ДГПЖ с острой задержкой мочи.

Достоверность различий: \*  $p<0,05$ , \*\*\* -  $p<0,001$

становления мочеиспускания составил 9,5% в группе с терапией тамсулозином и 66,7% в группе с противоишемической терапией ( $p<0,001$ ).

При сравнении взаимосвязи между длительностью анамнеза ДГПЖ и вероятностью восстановления самостоятельного мочеиспускания в исследуемых группах больных оказалось, что у больных, леченых тамсулозином, мочеиспускание восстанавливалось преимущественно у пациентов с относительно коротким анамнезом заболевания (от 1 до 6 лет, в среднем  $2,4\pm 0,2$  года), тогда как у многих больных, получавших противоишемическую терапию, он был длиннее (от 1 до 10 лет, в среднем  $3,1\pm 0,3$ ) ( $p<0,05$ ). Процент больных с восстановившимся мочеиспусканием и анамнезом более 2 лет составил 26,7% и 41,7%, соответственно ( $p<0,05$ ). То есть, если  $\alpha$ -блокаторы способствовали восстановлению мочеиспускания преимущественно у пациентов с относительно недавно выявленной ДГПЖ, то противоишемические препараты оказались равноэффективными как у пациентов с коротким анамнезом, так и у больных с длительно существующим заболеванием.

Наряду с улучшением восстановления мочеиспускания, проти-

воишемическая терапия больных с ОЗМ уменьшала выраженность цитодеструктивных процессов в мочевом пузыре, что проявлялось в более благоприятной динамике ферментурии. Если в первые сутки в группе больных, леченых тамсулозином повышенная активность ферментов в моче отмечалась лишь у 9 больных, то через 3-5 суток гиперферментурия выявлена у 20 пациентов. Кроме того, у 2 больных через 3-5 дней в моче выявили глюкозурию, чего не было в пробах мочи в 1-е сутки, а количество больных со значимой протеинурией возросло с 2 до 5 (табл. 4).

В группе пациентов, получавших противоишемическую терапию, общее число больных с повышенной активностью ферментов мочи в первые сутки после ликвидации задержки мочеиспускания составило 13 человек, что в целом оказалось сопоставимым с группой пациентов, леченых тамсулозином. Через 3-5 суток общее количество больных с гиперферментурией почти не изменилось, составив 14. При этом у ряда больных ранее повышенная активность нормализовалась или осталась на прежнем уровне. Количество случаев выявления глюкозурии не изменилось, а протеинурии возросло с 1 до 3. Различия между ис-

Таблица 4. Количество больных с нарушенными биохимическими параметрами мочи в исследуемых группах

Показатель	Тамсулозин		Противоишемический комплекс	
	1 сутки	Через 3-5 сут.	1 сутки	Через 3-5 сут.
АСТ	0	3	1	0
АЛТ	0	0	0	1
ЩФ	0	1	1	0
ГГТ	0	0	3	1
ЛДГ	2	4	1	1
ХЭ	3	6	7	8
КФК	4	6	0	3
Глюкоза	0	2	1	1
Белок	2	5	1	3
Всего б-ных	11	27	15	18
Показатель	Тамсулозин		Противоишемический комплекс	
	1 сутки (a)	Через 3-5 сут. (b)	1 сутки (c)	Через 3-5 сут. (d)
Всего больных с гиперферментурией	11	27	15	18
критерий $\chi^2$	18,4		0,61	
$P a-b$	$p < 0,0001$			
$P c-d$	$p = 0,4363$			

следуемыми группами по критерию  $\chi^2$  оказались статистически высокодостоверны ( $p < 0,0001$ ).

Средние значения активности цитоплазматических ферментов мочи (АЛТ, АСТ) и ЛДГ, а также креатинфосфокиназы в первые сутки после дренирования мочевого пузыря в обеих группах существенно не различались (табл. 5). В группе с противоишемической терапией отмечали более высокие средние значения ЩФ, ГГТ и ХЭ, но это происходило, главным образом, за счет высоких значений этого показателя у отдельных больных. Уровень протеинурии в этой группе был ниже, чем в группе пациентов, леченых тамсулозином.

При исследовании через 3-5 дней в группе больных, леченых тамсулозином, средние значения активности всех ферментов, за исключением АЛТ достоверно возрастала. При этом резко увеличивалась концентрация глюкозы в моче (более, чем в 10 раз) и выраженность протеинурии (в 3 раза). Такие изменения свидетельствовали о нарастании выраженности повреждения как мочевого пузыря, так и почек.

В то же время в группе пациентов, леченых противоишемическими препаратами, активность ферментов достоверно не менялась, за

исключением КФК, активность которой возрастала, но в меньшей степени, чем в группе сравнения. Выявленность глюкозурии и протеинурии также увеличивалась в меньшей степени, чем в группе больных, леченых тамсулозином.

Таким образом, если при терапии тамсулозином у ряда больных выраженность клеточного повреждения после ликвидации острой задержки мочи со временем не только не уменьшается, но даже возрастает, то на фоне противоишемической терапии не наблюдается прогрессирования повреждения мочевого пузыря, а в большинстве случаев оно стабилизируется или уменьшается. При этом такие же различия сохраняются и в отношении функции почек. При терапии тамсулозином выявляется тенденция к ухудшению функциональных показателей, тогда как у больных, получавших противоишемическую терапию, существенного ухудшения параметров функции почек не выявлено.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Представленные в статье результаты экспериментального и клинического исследования свидетельствуют, что противоишемическая терапия может служить эффективным

средством профилактики расстройств мочеиспускания у больных ДГПЖ. В ранее опубликованных экспериментальных исследованиях нам удалось показать, что эта терапия способствует нормализации нарушенного кровоснабжения мочевого пузыря и препятствует активации цитодеструктивных процессов при хронической инфравезикальной обструкции, что позволяет в значительной степени сохранить функциональные резервы обструктивного мочевого пузыря. При этом протективные свойства продемонстрировали не только экспериментально созданные препараты с антиоксидантным действием, но и комплекс фармакопейных средств, разрешенных для клинического применения. В данной публикации мы показали, что этот комплекс фармакопейных противоишемических препаратов оказывает защитное действие также при острой задержке мочи, причем, их положительный эффект был установлен и в клиническом исследовании. С нашей точки зрения целесообразно включать противоишемическую терапию в схему лечения больных ДГПЖ с сопутствующими расстройствами мочеиспускания, хотя с точки зрения доказательной медицины, безусловно, нужны дополнительные исследования. ■

Таблица 5. Средние значения биохимических параметров мочи у больных ДГПЖ после ликвидации ОЗМ

	Тамсулозин 1 сутки	Тамсулозин 3-5 суток	Противоишемический комплекс 1 сутки	Противоишемический комплекс 3-5 суток	Разница Тамсулозин	Разница Противоиш. комплекс
АСТ	0,19±0,02	0,44±0,04**	0,14±0,01	0,17±0,01###	0,254	0,05***
АЛТ	0,08±0,01	0,12±0,01	0,06±0,01	0,15±0,02	0,03	0,09
ЩФ	0,11±0,02	0,46±0,06**	0,47±0,11#	0,41 ±0,13	0,346	-0,06***
ГГТ	0,04±0,01	1,09±0,23***	2,33±0,39#	2,11±0,43	1,05	-0,22***
ЛДГ	0,08±0,01	0,44±0,05***	1,0±0,12	0,87±0,09#	0,32	-0,13***
ХЭ	2,43±0,32	7,07±0,61**	4,14±0,46#	3,98±0,48#	4,64	-0,16***
КФК	0,12±0,03	1,09±0,14***	0,04±0,01	0,36±0,06**###	0,97	0,32**
Глюкоза	0,21±0,03	3,50±0,43***	0,14±0,03	0,41±0,06*###	3,29	0,27***
Белок	72,8±3,8	223,3±14,5***	38,0±2,1#	69,2±4,9*###	150,5	81,5**

Достоверность различий в группах между 1-м и 5-м днями: \* -  $p < 0,05$ , \*\* -  $p < 0,01$ , \*\*\* -  $p < 0,001$ ; между группами на каждом сроке - # -  $p < 0,05$ , ### -  $p < 0,001$

**Ключевые слова:** доброкачественная гиперплазия предстательной железы, острая задержка мочи, противоишемическая терапия,  $\alpha$ -адреноблокаторы, ферментурия.

**Key words:** benign prostatic hyperplasia, acute urinary retention, anti-ischemic therapy,  $\alpha$ -adrenoblockers, fermenturia.

#### Резюме:

**Введение.** Хроническая ишемия признается важным патогенетическим фактором расстройств мочеиспускания у больных ДГПЖ. Целью данной работы было изучение целесообразности включения фармакопейных препаратов с противоишемическим действием для восстановления функции мочевого пузыря после острой задержки мочи (ОЗМ).

**Материалы и методы исследования.** В опытах на 35 самках крыс, у которых моделировали ОЗМ, и по данным историй болезни 60 больных ДГПЖ, осложнившейся ОЗМ, изучена эффективность использования противоишемической терапии комплексом фармакопейных препаратов, разрешенных для клинического использования ( $\alpha$ -токоферол, мексидол, пентоксифиллин, дилтиазем) для уменьшения выраженности повреждения мочевого пузыря и восстановления адекватного мочеиспускания в сравнении с традиционно используемой терапией  $\alpha$ -адреноблокаторами.

**Результаты.** Экспериментальные исследования показали, что моделирование 4-х часовой ОЗМ сопровождается выраженным повреждением митохондрий гладкомышечных клеток детрузора при активации продукции ими активных форм кислорода. Эти изменения оказывают цитотоксический эффект, проявляющийся в выходе ферментов из клеток в мочу и снижением ферментативной активности в клетках детрузора, что может лежать в основе дисфункции мочевого пузыря. Противоишемическая терапия сохраняет функциональную полноценность митохондрий гладкомышечных клеток и предотвращает избыточную продукцию кислородных радикалов и оксидативный стресс, следствием чего является достоверное уменьшение гиперферментурии и сохранение высокой ферментативной активности в клетках детрузора, в том числе креатинфосфокиназы (КФК), участвующей в энергетическом обеспечении их сократительной активности. Эффективность противоишемической терапии оказалась сопоставимой с защитным действием  $\alpha$ -адреноблокатора доксазозина, а по ряду параметров, в частности в отношении КФК, даже превышала его действие. В клинической части исследования показано, что противоишемическая терапия в большей степени, чем терапия  $\alpha$ -адреноблокатором тамсулозином больных с ОЗМ способствует восстановлению самостоятельного мочеиспускания, особенно у больных с большим объемом остаточной мочи и длительным анамнезом. При этом она предотвращает прогрессирование повреждения клеток детрузора, вызванное ОЗМ, и уменьшает ее негативные последствия на функцию почек в большей степени, чем терапия тамсулозином.

**Заключение.** Полученные результаты свидетельствуют о перспективности дальнейших исследований целесообразности использования противоишемических препаратов для улучшения мочеиспускания у больных ДГПЖ.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

#### Summary:

#### The influence of anti-ischemic therapy on the recovery of urinary bladder function after acute urinary retention

V.I. Kirpatovskiy, A.Yu. Bablumyan, S.A. Golovanov,

V.V. Drozhzheva, N.K. Adamyan, A.A. Muradyan, L.V. Kudryavtseva,

E.V. Frolova

**Introduction.** Chronic ischemia is an important pathogenic factor of urination disorders in patients with benign prostatic hyperplasia (BPH). The aim of this study was to investigate the rationale for administering the drugs with anti-ischemic action in order to improve the urinary bladder function after acute urinary retention (AUR).

**Materials and methods.** In our study, we investigated the effectiveness of anti-ischemic drugs approved for clinical trials (alpha-tocopherol, mexidol, pentoxifyllinum and diltiazem) on lowering the intensity of urinary bladder lesion and on the recovery of urination to a adequate level, in comparison with traditional alpha blocker therapy. We modelled AUR on 35 female rats and also used the case records of 90 patients with BPH accompanied by AUR.

**Results.** According to the experimental studies, modelling of four-hour AUR was accompanied by significant damage of the detrusor smooth muscle mitochondria caused by reactive oxygen species production. These changes are cytotoxic and may stay behind urinary bladder dysfunction, due to the release of enzymes into the urine and the decrease of enzymatic activity in the detrusor cells. Anti-ischemic therapy preserves functional activity of smooth muscle mitochondria and prevents the excessive production of oxygen radicals. Consequently, there is a significant decrease of enzymeuria and maintenance of high enzymatic activity of in detrusor cells, especially creatine phosphokinase (CPK), which participates in energy supply for muscle contraction. The effectiveness of anti-ischemic therapy was comparable to protective action of doxazosin, an alpha-blocker; and several characteristics of the therapy were even better, in particular, with respect to CPK activity.

Clinical results indicate that anti-ischemic therapy more effectively promotes the recovery of self-assisted urination, especially in patients with a larger residual urine volume and long anamnesis of the disease, in comparison with tamsulosin alpha-blocker therapy of patients with AUR. In addition, it prevents the damage of detrusor cells caused by AUR and more effectively lowers its negative effect on kidney function.

**Conclusion.** Our results indicate the rationale for further research on the necessity of administering the anti-ischemic drugs in order to improve urination in patients with BPH.

Authors declare lack of the possible conflicts of interests.

## ЛИТЕРАТУРА

1. 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. *Экспериментальная и клиническая урология* 2010;(3):21-26.
2. Azadzoj K.M., Heim V.K., Tarkan T., Siroku M.B. Alteration of urothelial-mediated tone in the ischemic bladder: role of eicosanids. *Neurourolog Urodyn* 2004;23 (3): 258-264.
3. Azadzoj K.M., Chen B.G., Radisavljevic Z.M., Siroku M.B. Molecular reactions and ultrastructural damage in the chronically ischemic bladder. *J Urol* 2011;186(5):2115-2122.
4. Shinbo H, Kurita Y, Nakanishi T, Imanishi T, Otsuka A, Furuse H, Mugiya S, Ozono S. Resistive index: a newly identified predictor of outcome of transurethral prostatectomy in patients with benign prostatic hyperplasia. *Urology* 2010;75(1):143-147.
5. Кирпатовский В.И., Сивков А.В., Федяков Р.П., Хромов Р.А., Баблюмян А.Ю., Надточий О.Н. Роль нарушения кровоснабжения и тканевой гипоксии в развитии дисфункции мочевого пузыря при инфравезикальной обструкции, вызванной аденомой предстательной железы. *Урология* 2013;(2):123-128.
6. Thurmond P, Yang J, Li Y, Lerner L, Azadzoj K. C. Structural modifications of the prostate in hypoxia, oxidative stress, and chronic ischemia. *Korean J Urol* 2015;56:187-196.
7. Вишневецкий А.Е. Нарушение энергетического метаболизма в патогенезе расстройств мочеиспускания у больных доброкачественной гиперплазией простаты и обоснование их медикаментозного лечения: автореф. ... дисс. д-ра мед. нНаук. М., 2007. 47 с.
8. Nomiya M., Andersson K., Yamaguchi O. Chronic bladder ischemia and oxidative stress: new pharmacotherapeutic targets for lower urinary tract symptoms. *Int J Urol* 2015;22:40-46.
9. Andersson KE, Boedtker DB, Forman A. The link between vascular dysfunction, bladder ischemia, and aging bladder dysfunction. *Ther Adv Urol* 2017;9(1):11-27. doi: 10.1177/1756287216675778.
10. Azadzoj KM, Radisavljevic ZM, Golabek T, Yalla SV, Siroky MB. Oxidative modification of mitochondrial integrity and nerve fiber density in the ischemic overactive bladder. *J Urol* 2010;183(1):362-369.
11. Andersson K., Nomiya M., Sawada N., Yamaguchi O. Pharmacological treatment of chronic pelvic ischemia. *Ther Adv Urol* 2014;6:105-114.
12. Matsumoto S., Hanai T., Shimizu N., Sugimoto K., Uemura H. Effect of edaravon on ischemia-reperfusion injury in rat urinary bladder – changes in smooth muscle cell phenotype and contractile function. *Aktuelle Urol* 2010;41(Suppl. 1): S46-S49.
13. Кирпатовский В.И., Плотников Е.Ю., Мудрая И.С., Голованов С.А., Дрожжева В.В., Хромов Р.А., Черников Д.Ю., Скулачев В.П., Зоров Д.Б. Роль окислительного стресса и митохондрий в развитии дисфункции мочевого пузыря при острой задержке мочи. *Биохимия* 2013;78(5):706-713.
14. Кирпатовский В.И., Мудрая И.С., Голованов С.А., Дрожжева В.В., Адамян Н.К., Иванов В.П., Фролова Е.В. Протективное действие противоишемической терапии и  $\alpha$ -адреноблокаторов на состояние мочевого пузыря при экспериментально вызванной инфравезикальной обструкции. *Экспериментальная и клиническая урология* 2015;(4):16-21.
15. Кирпатовский В.И., Мудрая И.С., Федяков Р.П., Голованов С.А., Дрожжева В.В., Черников Д.Ю., Елисеев Д.Э., Надточий О.Н., Сыромятникова Е.В. Ферментурия как маркер повреждения мочевого пузыря при острой задержке мочи. *Экспериментальная и клиническая урология* 2012;(1):20-23.
16. Кирпатовский В.И., Плотников Е.Ю., Мудрая И.С., Хромов Р.А., Ревенко С.В., Зоров Д.Б. Ишемия мочевого пузыря как причина его дисфункции после острой задержки мочи. *Экспериментальная и клиническая урология* 2012;(3):9-14.

## REFERENCES (1, 5, 7, 13-16)

1. Mudraja I.S., Ibragimov A.R., Kirpatovsky V.I., Revenko S.V., Nesterov A.V., Gavrilov I.Ju. Otsenka funktsionalnogo sostojanija motchevogo puzirja kris metodom Furje-impedansnoj tsistometrii. [Functional assessment of rat urinary bladder with Fourier Impedance Cystometry]. *Eksperimentalnaya i klinicheskaya urologiya* 2010;(3):21-26 (In Russian).
5. Kirpatovsky V.I., Sivkov A.V., Fedjakov R.P., Khromov R.A., Bablumjan A.Ju., Nadtochij O.N. Rol narushenija krvosnabzhenija i tkanevoj gipoksii v razvitii disfunktsii mochevogo puzirja pri infravesikalnoj obstruktsii vizvannoj adenomoj predstatelnoj zhelezi. [The role of influence of blood supply and tissue hypoxia in the development of the urinary dysfunction infravesical structure and benign prostatic hyperplasia]. *Urologiya* 2013;(2):123-128 (In Russian).
7. Vishnevskij A.E. Narushenie energeticheskogo metabolizma v patogeneze rastrojstv mocheispuskanija u bolnih dobrokachestvennoj giperplasiej prostati i obosnovanije ih medikamentoznogo lechenija. Dr. Med. Sci. [thesis] M., 2007. 47 p (In Russian).
13. Kirpatovsky V.I., Plotnikov E.Ju., Mudraja I.S., Golovanov S.A., Drozhzheva V.V., Khromov R.A., Chernikov D.Ju., Skulachev V.P., Zorov D.B. Rol oksiditelnogo stressa i mitohondrij v razvitii disfunktsii mochevogo puzirja pri ostroj zaderzhke mocha. [Role of oxidative stress and mitochondria in onset of urinary bladder dysfunction under acute urine retention]. *Biohimioya* 2013;78(5):706-713 (In Russian).
14. Kirpatovsky V.I., Mudraja I.S., Golovanov S.A., Drozhzheva V.V., Adamjan N.K., Ivanov A.P. Protektivnoje dejstvije protivoishemicheskoj terapii i  $\alpha$ -adrenoblokatorov na sostojanije mochevogo puzirja pri eksperimentalno vizvannoj infravesikalnoj obstruktsii. [Protective action of the anti-ischemic therapy with alpha-adrenoblockers on experimental infravesical the bladder obstruction]. *Eksperimentalnaya i klinicheskaya urologiya* 2015;(4):16-21 (In Russian).
15. Kirpatovsky V.I., Mudraja I.S., Fedjakov R.P., Golovanov S.A., Drozhzheva V.V., Chernikov D.Ju., Eliseev D.E., Nadtochij O.N., Siromjatnikova E.V. Fermenturiya kak marker povrezhdenija mochevogo puzirja pri osytroj zaderzhke mochi. [Enzymuria as a marker of bladder damage in acute urinary retention]. *Eksperimentalnaya i klinicheskaya urologiya* 2012;(1):20-23 (In Russian).
16. Kirpatovsky V.I., Plotnikov E.Ju., Mudraja I.S., Khromov R.A., Revenko S.V., Zorov D.B. Ishemija mochevogo puzirja kak prichina ego disfunktsii posle ostroj zaderzhki mochi. [Ischemia of the bladder, as the cause of its dysfunction after acute urinary retention]. *Eksperimentalnaya i klinicheskaya urologiya* 2012;(3):9-14 (In Russian).

# Лазерная трипсия: контролируемый разлом мочевого камня

О.С. Стрельцова<sup>1</sup>, Д.П. Почтин<sup>2</sup>, О.Л. Антипов<sup>3</sup>, И.Д. Еранов<sup>4</sup>, Е.В. Гребенкин<sup>1</sup>

<sup>1</sup> ФГБОУ ВО «Нижегородская государственная медицинская академия» Минздрава России,

<sup>2</sup> ГБУЗ НО «Нижегородская областная клиническая больница им. Н.А. Семашко»,

<sup>3</sup> Институт прикладной физики Российской Академии наук (ИПФ РАН),

<sup>4</sup> Нижегородский государственный университет им. Н.И. Лобачевского (ННГУ им. Н.И. Лобачевского)

## Сведения об авторах:

Антипов О.Л. – к.ф.м.н., ведущий научный сотрудник института прикладной физики РАН, e-mail: antipov@appl.sci-nnov.ru

Antipov O.L. – Ph.D., leading researcher of IAP RAS, e-mail: antipov@appl.sci-nnov.ru

Еранов Д.И. – магистрант Нижегородской государственной медицинской академии НГУ им. Н.И. Лобачевского, e-mail: 72ilya305@mail.ru

Eranov I.D. – Master of Science of the Nizhny Novgorod State University named after N.I. Lobachevsky, e-mail: 72ilya305@mail.ru

Стрельцова О.С. – д.м.н., профессор кафедры урологии им. Е.В. Шахова ФГБОУ ВО «Нижегородская государственная медицинская академия» Минздрава России, e-mail: strelzova\_uro@mail.ru

Streltsova O.S. – Dr.Sc., professor of urology department named after E.V. Shakhov of "Nizhny Novgorod State Medical Academy" of the Russian Ministry of Health, e-mail: strelzova\_uro@mail.ru

Почтин Д.П. – врач-уролог ГБУЗ НО «Нижегородская областная клиническая больница им. Н.А. Семашко», e-mail: dpochtin@mail.ru

Pochtin D.P. – Urologist of the Nizhny Novgorod Regional Clinical Hospital named after ON. Semashko, e-mail: dpochtin@mail.ru

Гребенкин Е.В. – клинический ординатор кафедры урологии им. Е.В. Шахова ФГБОУ ВО «Нижегородская государственная медицинская академия» Минздрава России, e-mail: evgen-ffja@rambler.ru

Grebenkin E.V. – clinical resident of the Urology. Department named after f E.V. Shakhov of "Nizhny Novgorod State Medical Academy" of the Ministry of Health of Russia, e-mail: evgen-ffja@rambler.ru

Эндоскопическая хирургия мочекаменной болезни практически вытеснила ранее применяемые открытые оперативные вмешательства [1]. Однако десятилетие ее применения выявили недостатки, одним из которых является осложнение контактной лазерной литотрипсии – развитие инфекционно-воспалительного процесса в почках из-за бактериальной диссеминации флоры из биопленок камней [2]. Кроме того, мелкие осколки камней и остатки биопленок после перкутанных вмешательств служат основой для рецидива камнеобразования в почках [3]. Даже при стерильной моче микроорганизмы в камне обнаруживаются по данным разных авторов в 25-41% случаев [4,5].

Лазеры на иттриево-алюминиевом гранате, активированном ионами  $\text{Ho}^{3+}$  ( $\text{Ho:YAG}$ ) с ламповой накачкой, уже более 20 лет применяются для литотрипсии [6,7]. В основе механизма разрушения камня импульсами свободной генерации этих лазеров лежит взрывная вапоризация камня [6]. Это приводит к бесконтрольному разлому камня на мелкие фрагменты с последующей диссеминацией бактерий по полостной системе почки, что обуславливает развитие в послеоперацион-

ном периоде синдрома системной воспалительной реакции и сепсиса почти у 30% пациентов [8,9].

Один из путей профилактики послеоперационных инфекционно-воспалительных осложнений – новые подходы к антибактериальной профилактике, разработка адекватных режимов ее проведения [10]. Другой путь – поиск новых методик дробления камней, предполагающих контролируемую крупноосколчатую их фрагментацию. С учетом неуклонного роста антибиотикорезистентности уропатогенной флоры, второй путь, на наш взгляд, является перспективным и целесообразным. Для реализации этого метода необходимо использовать импульсы меньшей энергии (чем в  $\text{Ho:YAG}$  лазере с ламповой накачкой), которые не могут привести к разрыву камня на мелкие фрагменты, но способны за счет высокой частоты повторения обеспечить послойную абляцию и разрез камня.

Настоящая работа направлена на исследование нового варианта лазерного воздействия на почечные камни, который подразумевает использование импульсно-периодического режима лазерной генерации с малой импульсной энергией (единицы – десятки мДж), но высокой частотой повторения импуль-

сов (от сотен герц до десятков килогерц). Такой режим лазерного воздействия может позволить обеспечить аккуратный разрез камней на несколько крупных фрагментов, которые затем могут быть извлечены из почки механически через кожу – амплац, что позволит не только минимизировать возможное инфицирование мочевой системы, но и предотвратить потерю мелких фрагментов камня, которые являются источником резидуального камнеобразования.

Цель – поиск режима лазерной литотрипсии, который обеспечит эффективную фрагментацию почечных конкрементов, исключая их неконтролируемый мелкоосколчатый разлом.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование включали камни от пациентов с калькулезным пиелонефритом и наличием лейкоцитурии. Изучен эффект лазерного дробления 25 камней *ex vivo*. Выполнено дробление камней после нефролитэкстракций и пиелолитотомий, нефрэктомий. В эксперименте исследовали лишь целиком удаленные камни, которые до момента дробления помещали в физиологический раствор. Для перфорации камня насквозь в первой

серии экспериментов использован лазер на кристалле Ho:YAG с накачкой излучением тулиевого волоконного лазера. Ho:YAG лазер генерировал на длине волны 2098 нм импульсы (длительностью 20-40 нс) с частой повторения, варьируемой от 5 до 40 кГц, при средней мощности до 35 Вт (энергия в импульсах варьировалась в пределах 0,5-3,0 мДж) [11].

Во второй серии экспериментов использовался лазер на керамике Tm:Lu<sub>2</sub>O<sub>3</sub> с накачкой излучением эрбиевого волоконного лазера с рамановским сдвигом длины волны (на 1670 нм). Этот лазер на керамике генерировал в импульсно-периодическом режиме (импульсы длительностью 30-40 нс с частотой повторения, варьируемой в пределах 14-25 кГц), излучение на длине волны 1967 нм (средняя мощность излучения изменялась от 100 мВт до 10 Вт) [12]. Оба используемых лазера были созданы в ИПФ РАН (Н. Новгород) и имели выходные пучки высокого качества (с расходимостью, близкой к дифракционному пределу).

Рентгеновскую микроструктурную плотность камней ex vivo измеряли методом компьютерной томографии в единицах Хойнсфилда (ед. HU). Для применяемых режимов экспериментов с разными длинами волн камни отбирали методом случайной выборки.

**Методика эксперимента:** Камни извлекали из физиологического раствора, помещали на оптический столик. Излучение лазера фокусировали на камень линзой с (эффектив-

ным) фокусным расстоянием, варьируемым от 21 мм до 200 мм (оценочный диаметр лазерного пучка на камне составлял от 0,1 до 1 мм по уровню интенсивности  $e^{-2}$ ) (рисунок 1а). Измерялось время перфорации камня насквозь (до прохождения лазерного излучения через камень). Контроль полученного канала камня осуществляли визуально и при микроскопии в проходящем свете (микроскоп Leica DMLS, объектив x10, окуляр x10).

**РЕЗУЛЬТАТЫ**

Диаметр целиком удаленных камней, в которых выполняли пер-

форации лазером, колебался от 8 до 20 мм. Микроструктурная плотность изученных камней в представленном эксперименте составила от 127 до 1933 ед. HU. Время перфорации камня насквозь составило от 2 до 300 секунд и зависело от его плотности, размера по длине и химического состава. Результаты лазерного воздействия и микроструктурная плотность конкрементов представлены в таблице 1. Положительный эффект дробления с контролируемым разломом, согласно полученным в эксперименте результатам, при длине волны 2097 нм, частоте повторения 10 и 30 кГц,

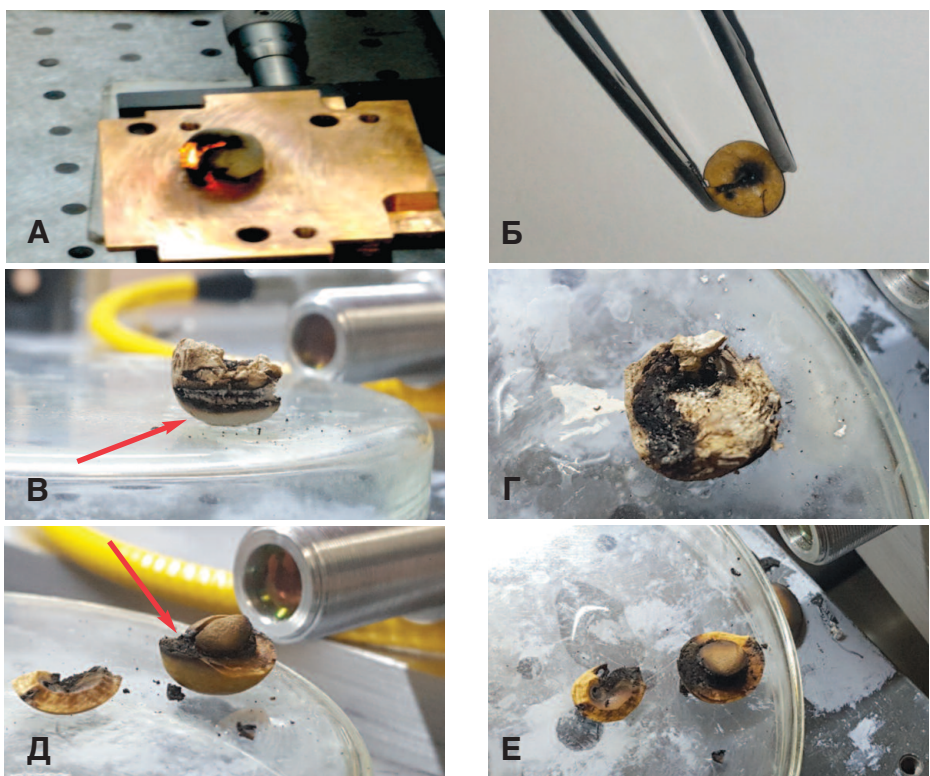


Рис. 1. Воздействие лазерным лучом на камни: А, Б - перфорация; В, Д - линейный разлом (указан стрелкой), Г, Е - фрагменты камней

**Таблица 1. Параметры и результаты лазерного воздействия на камни почек ex vivo**

Параметры	Режим воздействия								
	Длина волны								
	2097					1967			
Частота повторения (кГц);	30	10				1	0,2	15	15
Линза с эффективным фокусным расстоянием (F) мм	21	21	21	21	21	150	21	200	150
Энергия импульса (мДж),	0,17	0,18	0,1	1,0	2,3	0,45-0,55	40-50	0,45-0,55	0,45-0,55
Количество конкрементов (n)	n-3	n-1	n-1	n-1	n-3	n-1	n-8	n-1	n-6
HU	127-477	1004	1566	245	169-546	1305	311-1498	1305	1305
Размер камня по длине (мм)	4-10	20	17	12	7-10	14	7-17	14	10-11
T (сек)	2-138	>300	7	4	4-300	>300	5-40	>300	15-75
раздроблен (+) не раздроблен (-)	+	-	+	+	+	-	+	-	+(n-3) -(n-3)

энергии импульса от 0,17 до 2,3 мДж получен в 8 случаях из 9 (табл. 1). Микроструктурная плотность этих камней составила от 161 ед. НУ до 1566 ед. НУ.

Режим работы при длине волны 1967 нм, частоте повторения 15 кГц, энергии импульса 0,4-0,6 мДж оказался не эффективным в 4 случаях из 7. Микроструктурная плотность камней составила от 401 ед. НУ до 1933 ед. НУ.

Визуальный контроль полученного перфоративного канала показал, что трещины на конкрементах отсутствовали. В проходящем свете под микроскопом были выявлены неровности контура каналов, разломы отсутствовали (рис. 2).

## ОБСУЖДЕНИЕ

Проблема развития осложнений при эндоскопическом лечении мочекаменной болезни на фоне возросшей антибиотикорезистентности становится все более актуальной. Ведущим способом удаления конкрементов из чашечно-лоханочной системы почки является перкутанная нефролитотаксия. При этом стандартный размер нефростомического хода – 24-30 Ш. В последние годы наблюдается тенденция к уменьшению доступа до

14-18 Ш (miniperc). Однако преимущества кожухов меньшего размера при стандартной чрескожной пункционной нефролитотрипсии не доказаны. Известно, что инструменты меньшего калибра несут риск повышения внутрипочечного давления, удлинится время выполнения операции [13].

Как отмечалось выше, в настоящее время для литотрипсии традиционно используется излучение Ho:YAG лазеров с ламповой накачкой и энергией в пачках импульсов свободной генерации 0,5-2 Дж, следующих с низкой частотой повторения 5-15 Гц [14,15]. Механизм разрушения конкремента при использовании гольмиевого лазера с импульсно-периодической ламповой накачкой, генерирующей длину волны 2140 нм, состоит в vaporизации камня. Жидкость испаряется во время лазерного импульса с большой энергией, а за счет увеличения и схлопывания пузырьков образуется ударная волна. Дальнейшая передача энергии происходит с паром через образовавшиеся полости.

Сравнительно недавно начали применяться тулиевые волоконные лазеры с длиной волны излучения ~1940 нм с пиковой мощностью до 500 Вт в импульсах длительностью в

сотни микросекунд [16]. По данным исследования авторов, камни мочевой системы на этой длине волны имеют большее поглощение, чем на длине волны 2120 нм из-за близкого локального максимума поглощения воды. Причем высокая энергия в импульсах также приводит к полному разрушению камня и образованию мелких осколков в чашечно-лоханочной системе почки.

В проведенных нами экспериментах использованы режимы воздействия на камни мочевой системы при длине волны 2097 и 1967 нм. Результаты показали, что оптимальным режимом генерации лазера (на длине волны 2097 нс) для выполнения режима контролируемого разлома камня является частота повторения импульсов 200-1000 Гц длительностью 20-30 нс и энергией импульса 45-55 мДж. То есть режим лазерной генерации со сравнительно малой импульсной энергией (единицы – десятки мДж), но высокой частотой повторения импульсов (сотни герц – десятки килогерц) позволяет обеспечить деструкцию конкрементов на фрагменты с определенным/достаточным для извлечения его через кожух – амплац размером.

Полученные результаты показали, что с точки зрения скорости дробления камней лазер на кристалле Ho:YAG с волоконно-лазерной накачкой (генерирующий на длине волны 2097 нм) значительно превосходит лазер на керамике Tm:Lu<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (на длине волны 1967 нм). Однако представляется, что это превосходство связано в основном с большей импульсной энергией лазера на кристалле Ho:YAG (достигающей десятков мДж) по сравнению с импульсной энергией в 0,4-0,6 мДж лазера на керамике. С другой стороны, длина волны генерации лазера на керамике Tm:Lu<sub>2</sub>O<sub>3</sub> – 1967 нм обеспечивает больший коэффициент поглощения водой, чем излучение Ho:YAG лазера на длине волны 2097 нм. Поэтому при достижении аналогичной импульсной энергии (в десятки мДж) на длине



Рис. 2. Исследование каналов камней микроскопией в проходящем свете (об. x10, ок. x10)



волны 1967 нм следует ожидать более эффективного воздействия на камни, чем излучением на длине волны 2097 нм. Фактором, влияющим на результаты проведенных нами экспериментов, является их выполнение в атмосферном воздухе, хотя камни доставались из раствора и были сырыми к моменту лазерного воздействия. Лазерное дробление камней в жидкой среде (воде или моче) может несколько изменить скорость их разрушения, что требует дальнейшего проведения экспериментальной работы.

## ВЫВОДЫ

Вариантом профилактики инфекционно-воспалительного процесса в почке после нефролитотрипсии может стать контролируемая деструкция без разбрасывания содержимого конкрементов по полостной системе почки, что возможно обеспечить подбором режимов лазерного воздействия при контактной литотрипсии.

Применение импульсно-периодического Ho:YAG лазера на длине волны 2097 нм с энергией импуль-

сов 2-55 мДж, длительностью 20-40 нс и частотой повторения 0,2-10 кГц позволяет выполнять контролируемый разлом камня до фрагментов, дающих возможность осуществить их удаление из почки путем чрезкожной пункционной нефролитотрипсии и, соответственно, профилактировать инфекционно-воспалительные процессы в почках за счет минимальной микробной диссеминации тканей. В зависимости от типа камня варьируется энергия импульсов, требуемая для перфорации. ■

**Ключевые слова:** литотрипсия, мочекаменная болезнь, лазеры.

**Key words:** lithotripsy, urolithiasis, lasers.

### Резюме:

**Введение.** Развитие инфекционно-воспалительных процессов в почках является одним из частых осложнений нефролитотрипсии в результате мелкой фрагментации камней, диссеминации бактерий из биопленок инфицированных камней по полостной системе почки. Поиск новых методов дробления камней, предполагающих контролируемую крупноосколчатую их фрагментацию, позволит не только минимизировать возможное инфицирование мочевой системы, но и предотвратить потерю мелких фрагментов камня, как источник резидуального камнеобразования.

**Цель** – поиск режима лазерной литотрипсии, который обеспечит эффективную фрагментацию почечных конкрементов, исключая их неконтролируемый мелкоосколчатый разлом.

**Материалы и методы.** В серии экспериментов использован лазер на кристалле Ho:YAG с накачкой излучением тулиевого волоконного лазера. Ho:YAG лазер генерировал на длине волны 2097 нм импульсы (длительностью 20-40 нс) с частой повторения, варьируемой от 5 до 40 кГц, при средней мощности до 35 Вт (энергия в импульсах варьировала в пределах 0,5-3,0 мДж), а также лазер на керамике Tm:Lu<sub>2</sub>O<sub>3</sub> с накачкой излучением эрбиевого волоконного лазера с рамановским сдвигом длины волны (на 1670 нм). Этот лазер на керамике генерировал в импульсно-периодическом режиме (импульсы длительностью 30-40 нс с частотой повторения, варьируемой в пределах 14-25 кГц) излучение на длине волны 1967 нм (средняя мощность излучения изменялась от 100 мВт до 10 Вт). Оба лазера созданы в ИПФ РАН (Н. Новгород). Измерялось время перфорации камня насквозь (до прохождения лазерного излучения через камень) и контроль полученного канала камня визуальным и при микроскопии в проходящем свете. Изучен эффект лазерного дробления 25 камней *ex vivo*.

**Результаты.** Серией экспериментов выявлено, что оптимальным режимом генерации лазера (на длине волны 2097 нс) для выполнения режима контролируемого разлома камня является частота повторения импульсов 200 – 1000 Гц длительностью 20-30 нс и энергией импульса 45 – 55 мДж. То есть режим лазерной генерации со сравнительно малой импульсной энергией (единицы – десятки мДж), но высокой частотой повторения импульсов (сотни герц – десятки килогерц) позволяет обеспечить деструк-

### Summary:

#### Laser-mediated tripsy: a controlled disintegration of urinary stones

O.S. Streltsova, D.P. Pochtin, O.L. Antipov, I.D. Eranov, E.V. Grebenkin

**Introduction.** The development of infectious/inflammatory processes in kidneys is among the most common complications of nephrolithotripsy due to fragmentation of urinary stones into small particles and dissemination of bacteria from infected stone-derived biofilms into the kidney cavity system. The search for new methods of stone fragmentation implying controlled large comminuted fragmentation will allow not only to minimize possible contamination of the urinary system but also to prevent the loss of small particles of the disintegrated stone, which account for residual lithiasis.

**Aim.** The search for a mode of laser lithotripsy, which will ensure effective fragmentation of kidney concretions excluding their uncontrolled disintegration into small particles.

**Materials and methods.** In a series of experiments we used the Ho:YAG laser with thulium fiber laser pumping. The pulses generated by the Ho:YAG laser had the wavelength of 2097 nm whose duration was 20-40 ns and frequency varied from 5 to 40 kHz; the mean value of power was 35 W (pulse energy varied from 0.5 to 3.0 mJ). We also used the Tm:Lu<sub>2</sub>O<sub>3</sub> ceramic laser with an erbium-pumped laser with the Raman shift at 1670 nm. This ceramic laser was emitting at 1967 nm in a pulsed-periodic regime (the duration and frequency of pulses were 30-40 ns and 14-25 kHz, respectively); mean power values varied from 100 mW to 10 W. Both lasers were created in the Institute of Applied Physics, Russian Academy of Sciences (Nizhny Novgorod). The duration of transverse stone perforation (before the passage of a pulse through the stone) was recorded; the newly formed tunnel was analyzed both visually and using light microscopy. The effect of laser fragmentation on 25 stones *ex vivo* was studied.

**Results.** In a series of experiments, we have determined that the optimal mode of laser generation at 2097 nm for controlled lithotripsy implies the frequency of pulses from 200 to 1000 Hz and their energy of 45-55 mJ. This means that the mode of laser generation with a relatively low pulse energy (tens of mJ) but high frequency of pulses (hundreds of Hz – tens of kHz) ensures the

цию конкрементов на фрагменты с достаточным для извлечения его через кожу – амплац размером. Время перфорации камня насквозь составило от 2 до 300 секунд и зависело от его плотности, размера по длине и химического состава.

**Выводы.** Вариантом профилактики инфекционно-воспалительного процесса в почке после нефролитотрипсии может стать контролируемая деструкция без разбрасывания содержимого конкрементов по полостной системе почки, что возможно обеспечить подбором режимов лазерного воздействия при контактной литотрипсии.

*Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.*

destruction of concrements into fragments which can be accessed through Amplatz sheath. The duration of transverse perforation was from 2 to 300 seconds and depended on the density, length and chemical composition of the stone.

**Conclusion.** Controlled destruction not followed by dissemination of the stone-derived particles through the kidney cavity could be a solution for the prevention of infectious/inflammatory processes after nephrolithotripsy, which could be achieved by adjusting the mode of laser-mediated contact lithotripsy.

*Authors declare lack of the possible conflicts of interests.*

## ЛИТЕРАТУРА

1. Мартов А.Г. Мочекаменная болезнь. Прошлое и настоящее. *Урология сегодня*. URL: <http://urotoday.ru/system/files/urologia-1-2010-to-web.pdf>;2010;(1): 1,3с.
2. Диденко Л.В., Перепанова Т.С., Толордава Э.Р. и др. К вопросу об инфекционном генезе камней почек (электронно-микроскопическое исследование). *Урология* 2012;(3):4–7.
3. Чухловин А.Б., Эмануэль Ю.В. Роль локальных инфекций в генезе мочекаменной болезни. *Нефрология* 2011;15(3):11-16.
4. Палагин И.С., Сухорукова М.В., Дехнич А.В., Эйдельштейн М.В., Шевелев А.Н., Гринева А.В., и др. Современное состояние антибиотикорезистентности возбудителей внебольничных инфекций мочевых путей в России: результаты исследования «ДАРМИС» (2010-2011). *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия* 2012;14(4):280-302.
5. Margel D, Ehrlich Y, Brown N, Lask D, Livne P M, Lifshitz DA. Clinical implication of routine stone culture in percutaneous nephrolithotomy-a prospective study. *Urology* 2006;67(1):26-9. doi: 10.1016/j.urol.2005.08.008
6. Гольмиевый лазер в медицине. [Под ред. С.В. Грачева]. М.: "Триада-Х", 2003. – 240 с.
7. Pierre S, Preminger GM. Holmium laser for stone management. *World J Urol* 2007;25(3): 235-9. doi: 10.1007/s00345-007-0162-y
8. Koras OI, Bozkurt IH, Yonguc T, Degirmenci T, Arslan B, Gunlusoy B, et al. Risk factors for postoperative infectious complications following percutaneous nephrolithotomy: a prospective clinical study. *Urolithiasis* 2015;43(1):55-60. doi: 10.1007/s00240-014-0730-8.
9. Yang T, Liu S, Hu J, Wang L, Jiang H. The Evaluation of Risk Factors for Postoperative Infectious Complications after Percutaneous Nephrolithotomy. *Biomed Res Int* 2017;2017:4832051. doi: 10.1155/2017/4832051.
10. Раджабов У.А., Перепанова Т.С. Метафилактика инфекционных камней почек после перкутанной нефролитотрипсии. *Экспериментальная и клиническая урология* 2015;(2):80-83
11. Antipov OL, Eranov ID, Kositsyn RI. 36 W Q-switched Ho:YAG laser at 2097 nm pumped by Tm fiber laser: evaluation of different Ho3+-doping concentrations. *Laser Phys Lett* 2017;14(1), 015002.
12. Antipov O, Novikov A, Larin S, Obronov I. Highly efficient 2 μm CW and Q-switched Tm3+:Lu2O3 ceramics lasers in-band pumped by a Raman-shifted erbium fiber laser at 1670 nm. *Optics Letters* 2016;41(10):2298-2301
13. Tepeler A, Akman T, Silay MS, Akcay M, Ersoz C, Kalkan S, et al. Comparison of intrarenal pelvic pressure during micro-percutaneous nephrolithotomy and conventional percutaneous nephrolithotomy. *Urolithiasis* 2014;42(3): 275-279. doi: 10.1007/s00240-014-0646-3.
14. Zilberman DE, Lipkin ME, Ferrandino MN, Simmons WN, Mancini JG, Raymundo ME, et al. The digital flexible ureteroscope: in vitro assessment of optical characteristics. *J Endourol* 2011;25(3):519–22. doi: 10.1089/end.2010.0206.
15. Van Cleynenbreugel B, Kiliç Ö, Akand M. Retrograde intrarenal surgery for renal stones – Part 1. *Turk J Urol* 2017;43(2):112-121. doi: 10.5152/tud.2017.03708.
16. Глыбочко П.В., Альтшфрулер Г.Б., Винаров А.З., Еникеев Д.В., Дымов А.М., Сорокин Н.И., Замятина В.А., Коваленко А.А. Оценка возможностей тулиевого лазера (Tm) в литотрипсии in vitro. Материалы V Российского Конгресса по Эндоурологии и Новым Технологям. Ростов на Дону, 8-10 сент. 2016. URL: [http://uroweb.ru/article/otsenka\\_vozmognostey\\_tulievogo\\_lazera\\_tm\\_v\\_litotripsii\\_in\\_vitro](http://uroweb.ru/article/otsenka_vozmognostey_tulievogo_lazera_tm_v_litotripsii_in_vitro)

## REFERENCES (1-4, 6, 10, 16)

1. Martov A.G. Mochekamennaya bolezni. Proshloe i nastoyashee. [Urolithiasis. Past and present]. *Urologiya segodnya* 1-2010 str.1,3. Available from: <http://urotoday.ru/system/files/urologia-1-2010-to-web.pdf>
2. Didenko L.V., Perepanova T.S., Tolordava E.R. i dr. K voprosu ob infektsionnom geneze kamney pochek (elektronno-mikroskopicheskoe issledovanie). [Infectious genesis of nephroliths (electron-microscopic study)]. *Urologiya* 2012;(3):4–7 (In Russian)
3. Chuhlovina A.B., Emanuel Yu.V. Rol lokalnykh infektsiy v geneze mochekamennoy bolezni. [Role of local infections in development of urolithiasis]. *Nefrologiya* 2011;15(3):11-16 (In Russian)
4. Palagin I.S., Suhorukova M.V., Dehnich A.V., Eydelshyteyn M.V., Shevelev A.N., Grineva A.V., i dr. Sovremennoe sostoyanie antibiotikorezistentnosti vozбудителей vnebolnichnykh infektsiy mochevyykh putey v Rossii: rezultaty issledovaniya «DARMIS» (2010-2011). [Current State of Antibiotic Resistance of Pathogens Causing Community-Acquired Urinary Tract Infections in Russia: «DARMIS» Study (2010–2011)]. *Klinicheskaya mikrobiologiya i antimikrobnaya himioterapiya* 2012;14(4):280-302 (In Russian)
6. Goltmievyy laser v meditsine. [Aa holmium laser is in medicine] [Editor S.V. Gracheva]. М.: "Triada-H", 2003.- 240 p (In Russian)
10. Radzhabov U.A., Perepanova T.S. Metafilaktika infektsionnykh kamney pochek posle perkutannoy nefrolitotripsii. [Metaphilactics of the infectious kidney stones after percutaneous nephrolithotripsy]. *Ekspierimetalnaya i klinicheskaya urologiya* 2015;(2):80-83 (In Russian)
16. Glybochko P.V., Altshfrouler G.B., Vinarov A.Z., Enikeev D.V., Dymov A.M., Sorokin N.I., Zamyatina V.A., Kovalenko A.A. Otsenka vozmozhnostey tulievogo lazera (Tm) v litotripsii in vitro. [Assessment of the capabilities of the thulium laser (Tm) in in vitro lithotripsy]. Материалы V Rossiyskogo Kongressa po Endourologii i Novym Tehnologiyam. Ростов на Donu, 8-10 sent. 2016 (In Russian)

# Я = АЛЬФА.

## И СИЛА МОЯ ВНУТРИ

АЛЬФА – современный комплекс с уникальным составом активных натуральных компонентов в удобной упаковке, эффективно и безопасно повышающий уровень тестостерона у мужчин.



На фоне курсового приема комплекса «Альфа» наблюдалось:

- ✓ Повышение уровня общего тестостерона у 74,7% обследованных мужчин
- ✓ Уменьшение симптомов андрогенного дефицита у 95,4% мужчин!
- ✓ Повышение либидо отметили 36,7%, а улучшение качества эрекции - 88,5% мужчин

В ходе лечения, у пациентов не было зарегистрировано каких-либо нежелательных или побочных эффектов.

**«Результаты проведенного исследования, позволяют рекомендовать «Альфа» в комплексной терапии пациентов с умеренными и особенно начальными проявлениями андрогенодефицита.»**

Оценка эффективности и безопасности применения комбинированного препарата «Альфа» в условиях рутинной клинической практики у мужчин с симптомами гипогонадизма: 3-месячное наблюдательное исследование. Ефремов Е.А., Коршунов М.Н. Золотухин О.В., Мадыкин Ю.Ю., Красняк С.С.

**SHPHARMA**  
source of healing

# НIFU-гемиабляция у пациентов с локализованными формами рака предстательной железы

**И.А. Абоян, А.М. Галстян, К.И. Бадьян, С.М. Пакус**

*МБУЗ КДЦ «Здоровье» г. Ростов-на-Дону*

## Сведения об авторах:

*Абоян И.А. – д.м.н., профессор. Главный врач МБУЗ КДЦ «Здоровье», г. Ростов-на-Дону, e-mail: kdc@center-zdorovie.ru*

*Aboyan I. A. – Dr.Sc., professor. The chief doctor of Municipal Clinical and Diagnostic Center "Zdorovie", Rostov-on-Don, e-mail: kdc@center-zdorovie.ru*

*Галстян А.М. – врач-уролог МБУЗ КДЦ «Здоровье» г. Ростова-на-Дону, e-mail: galstyanam@yandex*

*Galstyan A.M. – urologist of Municipal Clinical and Diagnostic Center "Zdorovie", Rostov-on-Don, e-mail: galstyanam@yandex*

*Бадьян К.И. – врач-уролог МБУЗ КДЦ «Здоровье» г. Ростова-на-Дону, e-mail: uncool@mail.ru*

*Badyan K. I. – urologist of Municipal Clinical and Diagnostic Center "Zdorovie", Rostov-on-Don, e-mail: uncool@mail.ru*

*Пакус С.М. – к.м.н. врач-уролог МБУЗ КДЦ «Здоровье» г. Ростова-на-Дону, email: sergej.pakus@rambler.*

*Pakus S. M. – PhD, urologist of Municipal Clinical and Diagnostic Center "Zdorovie" Rostov-on-Don. E-mail: sergej.pakus@rambler.ru*

**Р**ак предстательной железы (РПЖ) является наиболее часто выявляемым злокачественным новообразованием (ЗНО) в мире среди мужского населения и находится на третьем месте по распространенности среди всех ЗНО в целом. По данным мировой статистики в 2012 году самые высокие показатели заболеваемости РПЖ отмечены в Австралии и Новой Зеландии, самые низкие – в Южной и Центральной Азии, в Европе наиболее высокая частота РПЖ отмечена в Норвегии, самая низкая – в Албании [1,2].

По данным А.Д. Каприна и соавт. распространенность РПЖ в России за период с 2005 – 2015 гг. увеличилась в 3 раза. Из зарегистрированных в 2016 году 38 042 пациентов с диагнозом РПЖ доля больных с опухолевым процессом I стадии составила 11,4%, II стадии – 43,8%; III стадии – 27,4%; IV стадии – 15,9%. В 1,6% случаев стадия заболевания не была установлена. Летальность на первом году с момента установления диагноза составила 8%. Отношение показателей однолетней летальности и запущенности онкологического процесса при РПЖ в 24 регионах России в 2015 г. равнялось или превышало 0,7 (среднероссийский показатель в

2014 г. 0,53). Индекс накопления контингента больных с РПЖ в России в 2015 г. составил 5,3% в сравнении с 3,8% в 2005 г. [3].

Благодаря широкому внедрению скрининга РПЖ в мире большая часть обнаруживаемых ЗНО предстательной железы (ПЖ) на сегодняшний день являются локальными [4].

В последние годы возросло количество публикаций, подтверждающих, что новые малоинвазивные методы лечения РПЖ позволяют предотвращать прогрессирование заболевания ПЖ и дают меньшее количество осложнений [5-8].

Следует отметить, что цель малоинвазивных стратегий лечения РПЖ, принимая во внимание биологические свойства злокачественных новообразований данной локализации, состоит в предотвращении прогрессирования заболевания, его лечении и контроле, сводя к минимуму побочные эффекты лечения [7,8].

Ультразвуковая абляция (НIFU) ПЖ является методом выбора лечения пациентов локализованным РПЖ и может быть использована также у пациентов, имеющих противопоказания для выполнения радикальной простатэктомии и у пациентов с доказанным местным рецидивом после проведенного

ранее лечения. В настоящее время метод НIFU-гемиабляции может быть использован в качестве фокального лечения РПЖ. При этом онкологические результаты в отдаленном периоде сопоставимы с результатами тотальной абляции, а за счет сохранения ткани ПЖ, не подвергшейся ультразвуковой абляции, отмечены лучшие функциональные результаты [9,10].

Фокальная НIFU-гемиабляция РПЖ предполагает локальное прицельное энергетическое воздействие на опухолевый очаг с целью сохранения части ПЖ, не вовлеченной в опухолевый процесс [9]. Целью фокальной терапии РПЖ является выборочное разрушение очага злокачественного новообразования ПЖ с сохранением интактной ткани. Критерии и методы отбора кандидатов для фокальной терапии РПЖ могут варьировать в зависимости от объема образования, подлежащего разрушению, а также группы риска, к которой относится пациент [10, 11].

Группой ученых, учитывая гетерогенность характера РПЖ, объем поражения ПЖ, а также сопоставление уровня ПСА и объема ПЖ, разработано понятие «index lesion», которое является основополагающим при диагностике унифокального и унилатерального поражения, позво-

для отобрать больных для выполнения фокального лечения установленного опухолевого очага [12,13].

Метод гемиабляции ПЖ был разработан для воздействия на одну из долей ПЖ при подтвержденном унифокальном, либо унилатеральном поражении с учетом верифицированного «index lesion» [14].

Основным условием эффективности фокальной терапии является обнаружение клинически значимого очага опухоли. Для этого необходимо применение комплекса высокоточных современных методов обнаружения РПЖ как в пораженной, так и в противоположной доле ПЖ, в частности мультипараметрической магнитно-резонансной томографии (МпМРТ) (PIRADS-V2), новых схем выполнения промежуточной биопсии ПЖ, гистосканирования и т.д. [15-17].

Таким образом, необходимо отметить, что в настоящее время ультразвуковая гемиабляция ПЖ имеет все возможности внедрения в клиническую практику, однако требуется проведение исследований, направленных на стандартизацию методики проведения данной процедуры, а также последующей оценки онкологических и функциональных результатов, с целью определения места данного метода в стратегии органосохраняющего лечения рака предстательной железы.

Целью работы явилась оценка онкологических и функциональных результатов HIFU-гемиабляции у пациентов с локализованными формами рака предстательной железы.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В период с 2011 по 2017 годы в условиях хирургического отделения №1 МБУЗ КДЦ "Здоровье" г. Ростова-на-Дону проводилась HIFU-абляция у пациентов с локализованным РПЖ. Лечение проведено 250 пациентам, из них 200 больным выполнено лечение методом HIFU в

режиме тотальной абляции (группа тотальной абляции), 50 пациентам лечение проведено в объеме HIFU-гемиабляции (группа гемиабляции).

Отбор пациентов для проведения фокальной гемиабляции проводился на основании Руководства Европейской ассоциации урологов 2013 г., согласно которому оптимальным кандидатом для данного вида лечения является пациент с локализованным РПЖ низкого и среднего риска с изолированным унифокальным или унилатеральным поражением. Предпочтение отдается пациентам с ПСА <10 нг/мл, суммой баллов по Глиссону <7, клинической стадией РПЖ <T2b, количеством положительных биоптатов <4 и процентным распространением опухоли <50% в одном биоптате. К потенциальным кандидатам могут быть отнесены пациенты с РПЖ низкого риска, которым показано активное наблюдение.

Диагноз РПЖ у всех пациентов был подтвержден морфологически после выполнения полифокальной биопсии ПЖ. Пациентам из группы гемиабляции выполнялась промежуточная 24-точечная биопсия, при необходимости количество биоптатов ПЖ увеличивалось.

Сравнение медиан в группах проводилось с помощью теста Манна-Уитни и теста Фишера. Различия признавались статистическими значимыми при  $p < 0,05$ . Расчеты выполнялись в статистической программе R (версия 3,2 R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria).

Лечение РПЖ с использованием высокоинтенсивного сфокусированного ультразвука проводилось на аппарате для HIFU терапии Sonablate® 500 V5 TCM. Нами применялась разработанная в клинике методика гемиабляции РПЖ [18]. Этап планирования проводился с учетом данных предоперационной биопсии ПЖ, результатов Мп-МРТ и заключался в маркировке плана лечения. Диапазон планируемого

лечения находился в границах от латерального контура пораженной доли до транзитной зоны с отступлением от верхушки не менее 5 мм до базальных отделов. Производился интраоперационный контроль состояния капсулы ПЖ с целью оценки динамических изменений ее структуры при проведении лечения. Время абляции зависело от объема пораженной доли ПЖ. При проведении разметки зоны абляции латеральными границами являлись зона простатического отдела уретры и латеральная поверхность предстательной железы. Результат воздействия в каждой точке оценивался с помощью уровня температурной реакции тканей при этом в ходе лечения для достижения максимальной температуры тканей (между 65°C и 100°C) в зоне целевой абляции проводилась коррекция мощности акустического сигнала. Для визуальной оценки эффективности проведенной абляции тканей выполнялись сравнительные контрольные ультразвуковые сканирования ПЖ интактной и «пролеченной» долей ПЖ. При проведении гемиабляции нами использовались только стандартные циклы лечения. Важным моментом в процессе лечения являлась необходимость контроля за расстоянием от трансдьюсера ультразвукового проба до стенки прямой кишки.

При проведении процедуры гемиабляции использовалось программное обеспечение аппарата Sonablate – TCM (tissue control monitoring), созданное для получения обратной связи и контроля хирургом не только уровня поглощенной энергии, но и определения эффективности абляции. В зависимости от динамики изменяемых параметров производился подбор интервалов абляции. В связи с вариабельностью анатомии ПЖ, риском интраоперационного отека и изменением контура ПЖ в ходе операции нами производился промежуточный контроль положения ПЖ после абляции не более 25% заданного объема ткани. ■

В связи с отсутствием необходимости выполнения цистостомии, а также быстрой реабилитации пациентов после гемиабляции, выписку больных из стационара производили на 4 день после операции. Основным критерием оценки эффективности операции при послеоперационном мониторинге являлась динамика уровня ПСА. Контроль уровня ПСА осуществлялся каждые 3 месяца после лечения в течение первого года наблюдения, затем один раз в течение 6 месяцев наблюдения.

После проведенного лечения осуществлялся мониторинг функциональных результатов с использованием валидизированных шкал. Использовались следующие шкалы: визуальная аналоговая шкала (VAS), шкала оценки симптомов заболеваний предстательной железы с индексом качества жизни (IIPSS+QL) международный индекс эректильной функции (МИЭФ), а также шкала оценки удовлетворенности пациента перенесенным оперативным вмешательством (EPIC).

Биохимическая прогрессия оценивалась согласно критериям ASTRO-Phoenix (надир ПСА+2 нг/мл). При этом необходимо отметить, что в случае HIFU- гемиабляции, при наличии интактной ткани в доле предстательной железы, не подвергавшейся воздействию, уровень ПСА не всегда может прогностически свидетельствовать о рецидиве заболевания. В связи с указанным выше, рекомендуем выполнение контрольной промежуточной биопсии ПЖ пациенту после гемиабляции при динамическом увеличении уровня ПСА.

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

При проведении сравнительной возрастной характеристики пациентов значительных расхождений между группами не выявлено. Так, в группе тотальной абляции средний

возраст пациентов составил 71,7 лет, в группе гемиабляции – 72,2 года, наибольшее количество больных в обеих группах были в возрасте 70-74 лет (рис. 1).

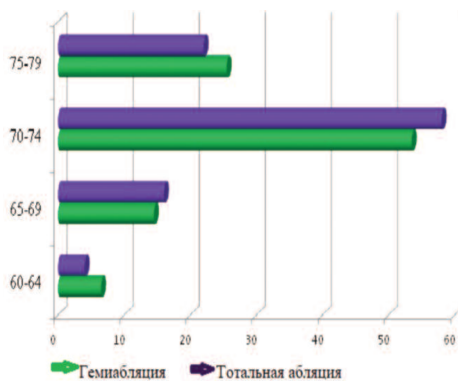


Рис. 1. Распределение пациентов в группах исследования по возрасту в %

При анализе зональной локализации РПЖ нами выявлено, что в обеих группах преобладали пациенты с новообразованиями в периферической зоне органа: 68,5% в группе тотальной абляции и 72% – в группе гемиабляции. Около 20% процентов опухолей у пациентов обеих групп локализовались в пере-

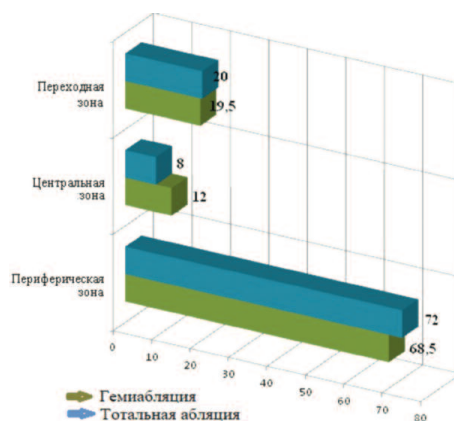


Рис. 2. Распределение пациентов (%) в группах исследования по локализации патологического процесса в различных зонах предстательной железы

ходной зоне ПЖ. У меньшего количества пациентов очаг поражения диагностирован в центральной зоне ПЖ: у двух (12%) пациентов – в группе тотальной абляции ПЖ и у 4 (8%) – в группе гемиабляции ( $p>0,05$ ) (рис. 2). Локализация опухоли не являлась критерием для выбора способа лечения.

Нами также проанализировано распределение пациентов, вошедших в группу тотальной абляции ПЖ, по стадиям заболевания согласно классификации TNM: стадия T2cNXM0 диагностирована у 98 (49%) пациентов, стадия T2aNXM0 – у 59 (29,5%), стадия T2bNXM0 у 43 (21,5%) пациентов. В группе пациентов, перенесших фокальную гемиабляцию ПЖ, у 27 (54%) человек диагностирована T2aNXM0 стадия заболевания, у 23 (46%) пациентов – T2bNX-M0. (табл. 1)

Основные результаты дооперационного обследования пациентов обеих групп представлены в таблице 2. Группы пациентов имели сопоставимые показатели уровня ПСА, индекса Глисона, G опухоли. Имели место отличия объема ПЖ, очаговости поражения, а также результатов гистосканирования.

Проведена сравнительная оценка онкологических и функциональных результатов, полученных в 2-х группах. Медиана наблюдения составила 3 года. Мониторинг пациентов в исследуемых группах проводился с учетом динамики уровня ПСА, а именно nadir (отмеченного минимального его уровня в динамике). Данный показатель в группе с тотальной абляцией в среднем со-

Таблица 1. Распределение пациентов в группах исследования по стадиям заболевания согласно классификации TNM

TNM	Группа тотальной абляции		Группа фокальной гемиабляции	
	Абс. число	%	Абс. число	%
T2aNx-M0	59	29,5	27	54
T2bNx-M0	43	21,5	23	46
T2cNx-M0	98	49	0	0
Всего	200	100	50	100

ставил 0,8 нг/мл, в группе гемиаблации – 1,48 нг/мл ( $p < 0,001$ ). Гистологический и биохимический рецидив отмечен у 12% и 28% группе тотальной аблации и 10% и 20% – в группе гемиаблации, соответственно.

Повторная биопсия выполнена всем пациентам в группе гемиаблации, а в группе тотальной аблации пациентам с биохимическим рецидивом согласно критериям Феникс, таких пациентов в группе тотальной аблации было 32 (16%).

В группе гемиаблации проведена оценка функциональных результатов лечения с использованием валидизированных шкал, являющихся субъективными шкалами оценки пациентом удовлетворенности проведенным лечением, комплаентности к лечению и адаптации пациента к дооперационным показателям жизни, выраженная в баллах у больных.

В группе пациентов после гемиаблации основные последствия лечения, связанные с неудовлетворенностью оперативным лечением, болевыми ощущениями, дизурическими явлениями и другими ощущениями дискомфорта стабилизируются к 4 неделе послеоперационного наблюдения (рис. 3).

На рисунке 4 представлены показатели в динамике Международного индекса эректильной функции.

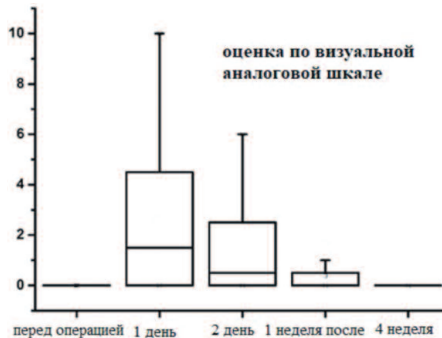


Рис. 3. Показатели шкалы VAS – Международной аналоговой шкалы адаптации пациента после перенесенного оперативного лечения в группе гемиаблации

В группе пациентов с гемиаблацией полученные данные показывают, что к 4-й неделе наблюдения показатели, связанные с эректильной функцией, могут достигать дооперационных параметров.



Рис. 4. Оценка в динамике показателей Международного Индекса Эректильной дисфункции (МИЭФ-5), выраженная в баллах в группе гемиаблации

На рисунках 5,6 представлены показатели качества мочеиспускания

пациентов в группе гемиаблации в динамике. Согласно оцениваемым шкалам в динамике через 4 недели расстройства мочеиспускания (IPSS), качество жизни (QoL), половой и мочевой функции по шкале (EPIC) у пациентов данной группы стабилизируются на дооперационных показателях.

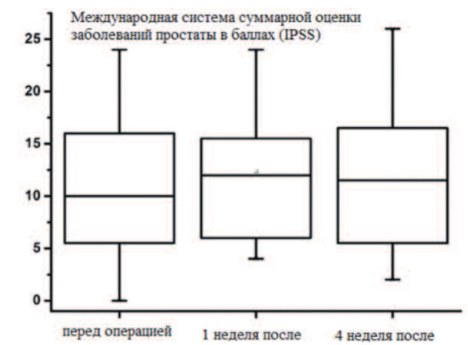


Рис. 5. Оценка в динамике показателей, связанных с мочеиспусканием согласно опросника IPSS в группе пациентов с гемиаблацией

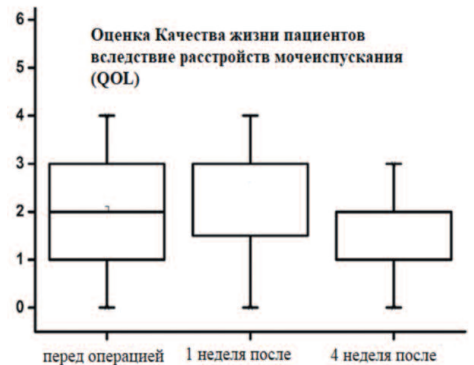


Рис. 6. Оценка в динамике показателей качества жизни пациентов QoL в группе гемиаблации

Таблица 2. Предоперационные показатели пациентов исследуемых групп

Показатель		Группа тотальной аблации	Группа фокальной гемиаблации
Объем предстательной железы (см <sup>3</sup> )		28,6 см <sup>3</sup>	42 см <sup>3</sup>
Очаговости поражения по данным Мп-МРТ	Унифокальное	84%	85%
	Мультифокальное	16%	15%
Индекс Глисона 6 (3+3)		100%	100%
Grade 1 (ISUP 2014)		100%	100%
Процент поражения в пределах биоптата		50-80%	0-50%
Поражение одной доли по данным биопсии		12%	100%
Перинеальная инвазия (процент пациентов)		3%	0%
Уровень ПСА 0-10 нг/мл		100%	100%
Гистосканирование ПЖ	2 и менее очагов в пределах каждой доли	19%	0%
	2 и более очагов в пределах одной доли	81%	100%

Оценка функциональных результатов также проводилась по Шкале EPIC, которая характеризует состояние половой функции, проявления дисфункции мочевой системы, выраженные в процентах. Оценка основных показателей функционирования мочевой и половой системы пациентов в группе гемиаблации согласно представленной шкале показывает относительно высокие показатели (80-100%) к 1 году наблюдения (рис. 7).

По данным комплексной оценки представленных ранее функциональных результатов лечения пациентов в группе гемиаблации можно говорить о том, что все пациенты

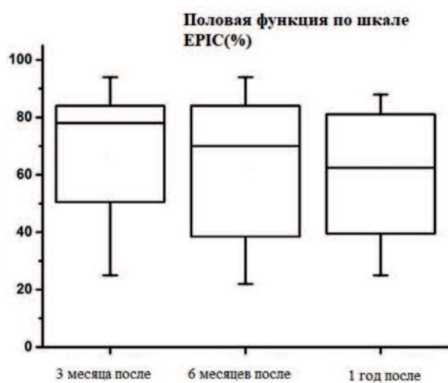


Рис.7. Оценка показателей половой функции в динамике у пациентов в группе гемиабляции (%)

остались удовлетворены проведенным вмешательством. Пациенты группы гемиабляции испытывали в послеоперационном периоде минимальные болевые ощущения, симптомы дизурии и умеренный болевой синдром. При этом эректильная функция у пациентов указанной группы соответствовала дооперационным показателям уже к году после лечения.

Представленные данные оценки функциональных результатов гемиабляции ПЖ и удовлетворенности проведенной операцией, говорят о высоких показателях данного вида вмешательства (рис. 8).

По данным наблюдения надир ПСА пациентов в исследуемых группах отмечен к 3 месяцам наблюде-

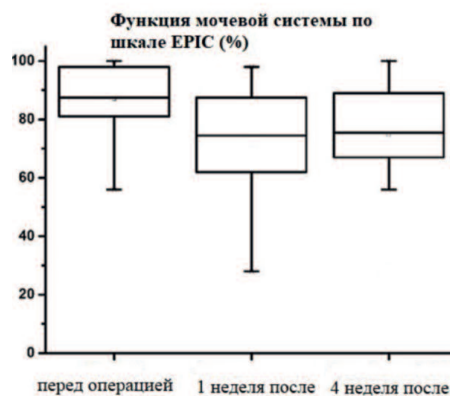


Рис. 8. Оценка в динамике функции мочевой системы у пациентов в группе гемиабляции (%)

ния и составил в первой группе – 0,8 нг/мл, во второй группе – 1,4 нг/мл. В группе пациентов после тотальной абляции биохимический рецидив диагностирован у 28%, в группе гемиабляции – у 20%. Гистологический рецидив заболевания выявлен у 12 % пациентов первой группы, в 10% случаев у пациентов второй группы. Сопоставление онкологических показателей в обеих группах, HIFU-гемиабляция продемонстрировало сопоставимые результаты.

Таким образом, HIFU-гемиабляция у пациентов с локализованным РПЖ показывает высокие функциональные результаты, снижая сроки реабилитации после оперативного лечения.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Высокоинтенсивная ультразвуковая гемиабляция у пациентов с локализованным РПЖ при тщательном соблюдении алгоритма обследования и критериев отбора пациентов дает возможность воздействовать только на выявленный опухолевый очаг в ткани железы, позволяя сохранить высокие функциональные результаты лечения. Использование представленной в работе оригинальной методики выполнения гемиабляции позволяет наиболее прецизионно, точно выполнять лечение пораженной ткани ПЖ, оставляя интактной часть ткани железы, не пораженной онкологическим процессом. Гемиабляция у тщательно отобранной группы пациентов с применением HIFU-терапии позволяет сохранять высокие показатели качества мочеиспускания на дооперационных значениях в динамике. Также за счет сохранения сосудисто-нервных пучков в непораженной доле ПЖ у пациентов сохраняются показатели эректильной функции на дооперационных значениях в сравнении с выполненной тотальной абляцией, на фоне сохранения высоких онкологических результатов лечения. ■

**Ключевые слова:** локализованный рак предстательной железы, высокоинтенсивный сфокусированный ультразвук, HIFU, гемиабляция.

**Key words:** localized prostate cancer, high intensity focused ultrasound, HIFU, hemiablation.

### Резюме:

*Цель исследования.* оценка онкологических и функциональных результатов HIFU-гемиабляции у пациентов с локализованными формами рака предстательной железы (РПЖ).

*Материалы и методы.* Исследовательская работа основана на сравнительной оценке результатов лечения больных локализованным РПЖ методом HIFU в объеме тотальной абляции и гемиабляции. В период с 2011 по 2017 гг. в условиях хирургического отделения №1 МБУЗ КДЦ «Здоровье» г. Ростова-на-Дону проводилось лечение пациентов локализованным РПЖ высокоинтенсивным сфокусированным ультразвуком с использованием аппарата SONOBLATE 500 V5 TCM. Лечение проведено

### Summary:

#### HIFU hemiablation in patients with localized prostate cancer

I.A. Aboyan, A.M. Galstyan, K.I. Badyan, S.M. Pakus

*The aim of the study:* was to evaluate oncological and functional results of HIFU hemiablation in patients with localized prostate cancer.

*Materials and methods.* The study was based on comparative evaluation of the results of treating patients with localized prostate cancer with HIFU (complete ablation and hemiablation). Over the period of 2011-2017, 250 patients with localized prostate cancer underwent treatment with high intensity focused ultrasound using



250 пациентам. Все пациенты были разделены на две группы в зависимости от объема проведенной абляции. Пациентам 1-й группы (200 человек) выполнено лечение методом HIFU в объеме тотальной абляции предстательной железы (ПЖ), пациентам 2-й группы (50 человек) оперативное вмешательство проведено в объеме гемиабляции.

**Результаты.** По данным наблюдения надир ПСА пациентов в исследуемых группах отмечен к 3 месяцам наблюдения и составил в первой группе - 0,8 нг/мл, во второй группе - 1,4 нг/мл. В группе пациентов после тотальной абляции биохимический рецидив диагностирован у 28 %, в группе гемиабляции - у 20%. Гистологический рецидив заболевания выявлен у 12 % пациентов первой группы, в 10% случаев у пациентов второй группы. По данным исследования, функциональные результаты (индекс МИЭФ-5, IPSS, VAS, QOL) были достаточно высокими в группе пациентов после HIFU-гемиабляции.

**Заключение.** HIFU-гемиабляция у пациентов с локализованными формами РПЖ при соблюдении строгих критериев отбора является высокоэффективным методом лечения, позволяющим добиться высоких функциональных и онкологических результатов.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

the SONOBLATE 500 V5 TCM system in the conditions of the department of surgery of the Clinical Center Zdorovie (Rostov-on-Don). All patients were divided into two groups, depending on the volume of ablation performed. The patients from the first group (n=200) underwent HIFU by complete ablation of the prostate; patients from the second group underwent hemi-ablation.

**Results.** According to the screening, PSA nadir was observed by the third month of the trial (0.8 ng/ml in the first group and 1.4 ng/ml in the second). Biochemical recurrence was diagnosed in 28% of patients after complete ablation and in 20% of patients from the hemiablation group. Histological recurrence was observed in 12% and 10% of patients from the first and the second groups, respectively. According to the data obtained, functional results (IEEF 5 index and IPSS, VAS, QOL scales) were high enough in patients after HIFU hemiablation.

**Conclusion.** HIFU hemiablation is a highly effective method for treating patients with localized prostate cancer, if strict selection criteria are applied. This helps to achieve successful functional and oncological outcomes.

Authors declare lack of the possible conflicts of interests.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Ferlay J, Soerjomataram I, Ervik M, et al. GLOBOCAN 2012 v1.0, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC CancerBase No. 11 [Internet]. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2013. URL: [http://globocan.iarc.fr\(link is external\)](http://globocan.iarc.fr(link is external)), accessed December 2013.
2. Ferlay J, Steliarova-Foucher E, Lortet-Tieulent J, Rosso S, Coebergh JW, Comber H, et al. Cancer incidence and mortality patterns in Europe: Estimates for 40 countries in 2012. *Eur J Cancer* 2013;49(6):1374-403. doi: 10.1016/j.ejca.2012.12.027.
3. Каприн А.Д. Старинский В.В. Петрова Г.В. Состояние онкологической помощи населению России в 2016 году. М., 2017. 236 с.
4. Patel MP, Schulman A, Shah KP, Anderson JB, Polascik TJ. Engaging the primary care community to encourage appropriate prostate cancer. *Ther Adv Urol* 2017;10(1):11-16. doi: 10.1177/1756287217735799
5. Ganzer R., Fritsche H.M., Brandtner A. Fourteen-year oncological and functional outcomes of high-intensity focused ultrasound in localized prostate cancer. *BJU Int* 2013;112:322-329. doi: 10.1111/j.1464-410X.2012.11715.x.
6. Lukka H, Waldron T, Chin J. High-intensity focused ultrasound for prostate cancer: a systematic review. *Clin Oncol R Coll Radiol* 2011;23:117-127. doi: 10.1016/j.clon.2010.09.002.
7. Ahmed HU, Hindley RG, Dickinson L, Freeman A, Kirkham AP, Sahu M, et al. Focal therapy for localised unifocal and multifocal prostate cancer: a prospective development study. *Lancet Oncol* 2012;13(6):622-32. doi: 10.1016/S1470-2045(12)70121-3
8. Durand M, Barret E, Galiano M, Rozet F, Sanchez-Salas R, Ahallal Y, et al. Focal cryoablation: a treatment option for unilateral low-risk prostate cancer. *BJU Int* 2014 Jan;113(1):56-64. doi: 10.1111/bju.12370.
9. Van Velthoven R, Aoun F, Marcellis Q, Albisinni S, Zanaty M, Lemort M, et al. A prospective clinical trial of HIFU hemiablation for clinically localized prostate cancer. *Prostate Cancer Prostatic Dis.* 2016;19(1):79-83. doi: 10.1038/pcan.2015.55
10. Taneja SS, Mason M. Candidate selection for prostate cancer focal therapy. *J Endourol* 2010;24(5):835-41. doi: 10.1089/end.2010.0006.
11. Лумпов И.С., Амосов А.В., Крупинов Г.Е., Чиненов Д.В., Ганжа Т.М., Воробьев А.А. Гемиабляция локализованного рака простаты высокоинтенсивным фокусированным ультразвуком. *Медицинский вестник Башкортостана* 2017;12(3):97-99
12. Ahmed H.U. The index lesion and the origin of prostate cancer. *N Engl J Med* 2009;361(17):1704-6. doi: 10.1056/NEJMcibr0905562
13. Huang CC, Deng FM, Kong MX, Ren Q, Melamed J, Zhou M. Re-evaluating the concept of "dominant/index tumor nodule" in multifocal prostate cancer. *Virchows Arch* 2014;464(5):589-94. doi: 10.1007/s00428-014-1557-y.
14. Eggener S, Salomon G, Scardino PT, De la Rosette J, Polascik TJ, Brewster S. Focal therapy for prostate cancer: possibilities and limitations. *Eur Urol* 2010;58(1):57-64. doi: 10.1016/j.eururo.2010.03.034.
15. Turpen R, Rosser CJ. Focal therapy for prostate cancer: revolution or evolution. *BMC Urol* 2009 Apr 23;9:2. doi: 10.1186/1471-2490-9-2.
16. Hale Z, Miyake M, Palacios DA, Rosser CJ. Focal cryosurgical ablation of the prostate: a single institute's perspective. *BMC Urol.* 2013;13:2. doi: 10.1186/1471-2490-13-2.
17. Karavitakis M, Ahmed HU, Abel PD, Hazell S, Winkler MH. Tumor focality in prostate cancer: implications for focal therapy. *Nat Rev Clin Oncol* 2011;8(1):48-55. doi: 10.1038/nrclinonc.2010.190.
18. Абоян И.А., Галстян А.М., Бадьян К.И., Пакус С.М. Способ лечения локализованного рака предстательной железы. Заявка на изобретение №2017146552/14(079560) от 27.12.2017. URL: [http://www1.fips.ru/fips\\_servl/fips\\_servlet?DB=RUPAT&DocNumber=2017146552&TypeFile=html](http://www1.fips.ru/fips_servl/fips_servlet?DB=RUPAT&DocNumber=2017146552&TypeFile=html)

## REFERENCES (3, 11, 18)

3. Каприн А.Д. Старинский В.В. Петрова Г.В. Состояние онкологической помощи населению России в 2016 г. [The state of oncological assistance to the population of Russia in 2016]. М., 2017. 236 p. М., 2017. 236 p. (In Russian)
11. Lumpov I.S., Amosov A.V., Krupinov G.E., Chinenov D.V., Ganzha T.M., Vorobev A.A. Gemiblyatsiya lokalizovannogo raka prostaty vyisokointensivnym fokusirovannyim ultrazvukom. [Localized prostate cancer hemiablation with high-intensity focused ultrasound]. *Meditsinskiy vestnik Bashkortostana* 2017;12(3):97-99 (In Russian)
18. Aboyan IA, Galstyan AM, Badyan KI, Pakus SM The method of treatment of localized prostate cancer. Application for invention № 2017146552/14 (079560) of December 27, 2017. URL: [http://www1.fips.ru/fips\\_servl/fips\\_servlet?DB=RUPAT&DocNumber=2017146552&TypeFile=html](http://www1.fips.ru/fips_servl/fips_servlet?DB=RUPAT&DocNumber=2017146552&TypeFile=html)

# Механизмы химиопрофилактического действия и эффективность препаратов Индигал, Индигалплус и Инфемин в отношении рака предстательной железы

**А.В. Сивков, В.И. Кирпатовский**

*НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России*

## Сведения об авторах:

*А.В. Сивков – к.м.н., заместитель директора НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, e-mail: uroinfo@yandex.ru*

*A.V. Sivkov – PhD., Deputy Director of N.A. Lopatkin Scientific Research Institute of Urology and Interventional Radiology – Branch of the National Medical Research Centre of Radiology of the Ministry of Health of Russian Federation, e-mail: uroinfo@yandex.ru*

*В.И. Кирпатовский – д.м.н., профессор, зав. отд. экспериментальной урологии НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, e-mail: vladkirp@yandex.ru*

*V.I. Kirpatovskiy – Dr. Sc., professor, head of the experimental urology department of N.A. Lopatkin Scientific Research Institute of Urology and Interventional Radiology – Branch of the National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of Russian Federation, e-mail: vladkirp@yandex.ru*

**Р**ак предстательной железы (РПЖ) относится к числу прогрессирующих заболеваний. По данным отечественных источников [1,2] за последние 5 лет в РФ он вышел на шестое место среди онкологических заболеваний и тенденция к дальнейшему росту заболеваемости сохраняется [3-5]. Заболеваемость РПЖ стабильно растет и в США, и в Европе.

По современным представлениям в этиологии РПЖ важную роль играют активация клеточных механизмов пролиферации и хроническое воспаление. Известно, что в большинстве эпителиальных тканей, включая предстательную железу (ПЖ), со временем происходит ряд генетических нарушений, приводящих к потере контроля за функциями клетки, изменению клеточного и тканевого фенотипа от нормальной тканевой структуры – до начальной дисплазии (LPIN), затем, все более усугубляясь, до тяжелой дисплазии (HPIN), поверхностного и, наконец, инвазивного рака. Простатическая интраэпителиальная неоплазия, или PIN, – доказанный гистологический предшественник РПЖ. PIN сопутствует ДГПЖ в 43% случаев. У боль-

ных с PIN при повторной биопсии через 6 месяцев инвазивный РПЖ выявляют в 35% случаев. При наличии дисплазии высокой степени риск обнаружения РПЖ в течение ближайших 3-5 лет достигает 30-50%, а риск выявления инвазивного РПЖ в течение 10 лет – 80% [6].

РПЖ является второй по значимости причиной смерти от онкологических заболеваний у мужчин, причем основной вклад в смертность вносит кастрационно-резистентный рак (КРРПЖ), не поддающийся антиандрогенной терапии [7]. Прогрессирование андроген-нечувствительного рака связано с нарушением сигнальных путей, опосредованных андрогенными рецепторами [8,9].

В последние годы появились новые препараты, мишенью которых являются сигнальные пути, связанные с рецепторами андрогенов – абиратерон и энзалутамид [10,11]. Однако многие больные оказываются или становятся резистентны к ним [12,13]. Резистентность формируется, в том числе, путем нарушения экспрессии микроРНК, таких как miR-34a, miR-124, miR-27b, miR-320 и let-7, которые играют важную роль в регуляции рецепторов андрогенов и экспрессии маркеров стволовых клеток [14].

КРРПЖ характеризуется неблагоприятным прогнозом и более частым метастазированием из-за меньшей эффективности лечебных мероприятий, в связи с чем в последние годы интенсивно изучают биологические и молекулярные механизмы, ведущие к развитию и прогрессированию РПЖ [15]. По мнению ряда авторов, возможности терапии этого вида рака через блокаду андрогенной стимуляции практически исчерпаны и необходимо искать пути воздействия на другие звенья патогенеза РПЖ [16,17].

**Химиопрофилактика** – это использование средств, замедляющих прогрессирование, вызывающих реверсию или ингибицию процессов канцерогенеза с целью снижения риска развития инвазивного или клинически значимого рака. Изучают ряд препаратов для химиопрофилактики РПЖ, включая стратегии его предотвращения с использованием веществ растительного происхождения: изофлавоноидов, куркумина, эпигаллокатехин-3-галлата, индол-3-карбинола, ресвератрола [15,18]. Потенциальная противоопухолевая эффективность этих соединений связана с их влиянием на сигнальные пути пролиферации кле-

ток, таких как AR, Akt, NF-κB и др., регуляцию клеточного цикла, апоптоза, ангиогенеза, метастазирование раковых клеток [19]. Имеются также данные, что комбинация нутрицевтиков с традиционной терапией повышает эффективность лечения больных РПЖ, тормозя прогрессирование заболевания [20].

К одним из наиболее перспективных нутрицевтиков относят индол-3-карбинол (ИЗК), содержащийся в овощах семейства крестоцветных (цветная капуста, брокколи, кольраби и др.) и эпигаллокатехин-3-галлат (ЭГКГ) – катехин зеленого чая. Оба эти компонента входят в состав препарата *Индигал*, а также в состав препарата *Индигалплус*, дополнительно содержащего экстракт вееролистной пальмы *Serenoa repens* (*Sabal Serrulata*), для усиления противовоспалительного действия и влияния на симптомы и параметры уродинамики больных с хроническими заболеваниями ПЖ.

*Инфемин* представляет собой лекарственное средство нового поколения, содержащее 3,3'-дииндолилметан (ДИМ) – биологически активный метаболит ИЗК. В качестве дополнительных компонентов помимо ДИМ в состав *Инфемина* входят рыбий жир, α-токоферола ацетат и полисорбат для повышения биодоступности активного компонента.

К настоящему времени в мире накоплен интересный экспериментальный и практический материал, свидетельствующий о потенциальной значимости противоопухолевой активности ИЗК и ЭГКГ в отношении опухолей эпителиального происхождения. Экспериментально и клинически обоснована их способность осуществлять множественное блокирование молекулярных механизмов, стимулирующих патологическую клеточную пролиферацию и последующий канцерогенез. При комбинированном использовании ИЗК и ЭГКГ эффективно блокируют основные (в том числе гормон-независимые) сигнальные пути, приводящие к патоло-

гической клеточной пролиферации, стимулируют апоптоз трансформированных клеток, подавляют патологический ангиогенез. К настоящему моменту идентифицировано большое число молекулярных мишеней, опосредующих неопластические процессы в эпителиальных тканях и ингибируемых ИЗК, ЭГКГ и экстрактом *Serenoa Repens*.

**НЕКОТОРЫЕ ОСОБЕННОСТИ КАНЦЕРОГЕНЕЗА РПЖ**

Канцерогенез РПЖ является мультифакторным процессом. Установлено, что развитие РПЖ сопровождается дисфункцией андрогенных рецепторов, сигнальных путей, связанных с Akt, NF-κB, Wnt, Hedgehog (Hh) и Notch (рис. 1). Их нарушения наблюдают на разных стадиях злокачественного процесса: от начальных – до запущенных [15].

Роль рецепторов андрогенов (AR) в канцерогенезе связана с тем, что их активация инициирует транскрипцию генов, связанных с пролиферацией эпителиальных клеток. При трансформации РПЖ из андрогенчувствительной в андроген-резистентную форму экспрессия AR сохраняется в большинстве клеток. При этом они подвергаются фосфо-

рилированию через Akt-зависимый путь, что повышает их чувствительность к низким дозам андрогенов, даже ниже уровня максимальной андрогенной блокады [21].

В настоящее время общепринято, что активация сигнальных путей Akt и NF-κB играет важную роль в контроле клеточного роста, апоптоза, воспаления, стрессовой реакции и многих других физиологических процессов. Их активацию часто выявляют при развитии РПЖ и, особенно, при метастазах рака в лимфоузлы, с вовлечением ряда других путей передачи сигнала, включая тирозинкиназа-NF-κB индуцируемую киназу (NIK). Блокада этого пути подавляет ангиогенез, инвазию раковых клеток и метастазирование РПЖ [22]. Более того, активацию PI3K/Akt and NF-κB часто наблюдают при прогрессировании РПЖ в аутохтонных моделях РПЖ у трансгенных мышей, подтверждая, что эти пути являются потенциальными мишенями для профилактики и лечения РПЖ [15].

Исследования последних лет показывают, что в канцерогенезе важную роль могут играть микроРНК, которые способны ингибировать экспрессию генов-мишеней, [15].

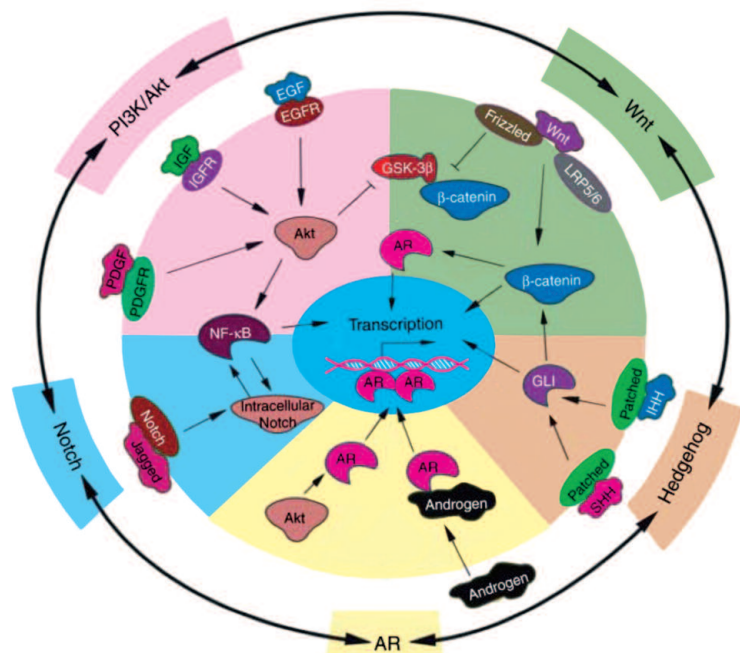


Рис. 1. Схема взаимосвязи андрогенных рецепторов и сигнальных путей, связанных с развитием РПЖ (цит. по Sarkar F. и соавт. [15])

приводя к деградации мРНК или подавлению трансляции [14]. Экспрессия аберрантных микроРНК коррелирует с развитием и прогрессированием рака. МикроРНК могут обладать как онкогенной, так и опухоль-супрессивной активностью.

В обеспечении энергетического гомеостаза раковых клеток важную роль играет АМР-активируемая протеинкиназа (АМРК) [23].

В последние годы активно обсуждают роль хронического воспаления в патогенезе РПЖ. Циклооксигеназа-2 (СОХ-2) является индуцибельной формой фермента, превращающей арахидоновую кислоту в провоспалительные простагландины. Ее активность возрастает как при воспалительных состояниях предстательной железы, так и при прогрессировании РПЖ [24].

Таким образом, определены патологические процессы и молекулярные мишени для профилактики и лечения РПЖ, на которые потенциально способны воздействовать компоненты препаратов Индигал, Индигалплюс и Инфемин.

## МЕХАНИЗМЫ ПРОТИВООПУХОЛЕВОГО ДЕЙСТВИЯ ИЗК

Эпидемиологические исследования показали, что люди, получающие производные индола при употреблении овощей семейства крестоцветных, имеют более низкий риск развития РПЖ [25]. ИЗК, выделенный из овощей семейства крестоцветных, обладает химической нестабильностью и в кислой среде желудка подвергается конденсации с формированием различных производных, основным из которых и является ДИМ [26]. ДИМ обладает в 8-10 раз большей биологической активностью, чем ИЗК [27].

Исследования как *in vitro*, так и *in vivo* выявляют высокую противоопухолевую активность ДИМ [28]. Добавление ДИМ к культуре клеток РПЖ приводит к значительному торможению их роста [19]. При этом ин-

гибирующий эффект проявляется независимо от наличия или отсутствия андрогенных рецепторов [29].

Молекулярными мишенями ДИМ является ряд ключевых сигнальных путей. ДИМ подавляет пролиферацию раковых клеток в культуре, приводя к снижению экспрессии AR и индуцируя клеточный апоптоз путем влияния на AR, NF-κB, Akt-mTOR, Wnt, VEGF и другие сигнальные пути [30-32]. Показано, что ДИМ подавляет активность AR-зависимой сигнальной цепи AR/TMPRSS2-ERG/Wnt, приводя к инактивации Wnt-компонента и подавлению способности раковых клеток к инвазии [31].

В обзоре В. Aggarwal и Н. Ichikawa [33] показано, что ИЗК (ДИМ) подавляет пролиферацию опухолевых клеток путем остановки клеточного цикла через угнетение системы циклинов (D1, E) и циклин-зависимых киназ (CDK2, CDK4, CDK6) при активации p15, p21 и p27. ИЗК снижает экспрессию антиапоптотических генов, включая гены *Bcl-2*, *Bcl-xL*, сурвивина – белка, ингибирующего апоптоз (IAP), при повышении активности проапоптотического белка Вах, с активацией каспаз 9 и 3. ИЗК препятствует активации факторов транскрипции, в том числе ядерного фактора-каппа В, рецепторов эстрогенов и андрогенов и фактора Nrf2. ИЗК также потенцирует действие фактора некроза опухоли (TNF). ДИМ подавляет активность NF-κB и HIF-1α и блокирует активацию этих факторов транскрипции, вызванную облучением в обеих клеточных линиях [34].

ДИМ может стимулировать апоптоз раковых клеток путем влияния на Ca<sup>2+</sup>-гомеостаз, повышая внутриклеточную концентрацию Ca<sup>2+</sup> через активацию фосфолипаза-С-зависимое освобождение Ca<sup>2+</sup> из эндоплазматического ретикула и через фосфолипаза-А2-чувствительные кальциевые каналы [35], а также за счет подавления активности ингибитора апоптоза – сурвивина [36].

Антипролиферативный эффект

ИЗК связан также с его влиянием на энергетическое обеспечение раковых клеток, где важную роль играет протеинкиназа АМРК [23]. ДИМ активирует АМРК-сигнальный путь в раковых клетках, что сопровождается подавлением mTOR, экспрессии AR и усилением апоптоза в культурах как андроген-чувствительных, так и андроген-нечувствительных опухолевых клеток предстательной железы, а также в ксенотрансплантатах андроген-нечувствительных клеток РПЖ C4-2B, пересаженных иммунодефицитным мышам [37]. ДИМ и его галоген-производные (ring-DIM) являются ингибиторами АТФ-синтазы и способны вызывать аутофагию клеток путем влияния на соотношение АМФ/АТФ и активацию АМРК в линиях раковых клеток LNCaP и C42B [26]. При этом повышается проницаемость митохондриальных мембран с утечкой из митохондрий цитохрома С [38].

Установлено, что ДИМ подавляет AR-зависимую транскрипцию генов через эпигенетическую модуляцию, приводя к повреждению ДНК и усилению генетической нестабильности раковых клеток [39].

ДИМ подавляет дозозависимым образом рост раковых клеток, как экспрессирующих AR (C4-2B), так и не имеющих их (PC-3). При этом он усиливает гибель опухолевых клеток обеих культур, вызванных облучением, независимо от наличия или отсутствия AR, что подразумевает мультифакторное влияние полифенолов, не только опосредованное AR [34]. ДИМ ингибирует активность гистондеацетилазы в клетках РПЖ в культурах как андроген-чувствительной линии раковых клеток LNCaP, так и в андроген-нечувствительных клетках линии PC-3 на 66%, что может вносить свой вклад в его антипролиферативное действие [40].

Противоопухолевый эффект ДИМ подтвержден экспериментами *in vivo*. Так, инъекция культуры клеток РПЖ LNCaP в подкожную клет-

чатку иммунодефицитным мышам приводила к росту опухоли, но при терапии мышей ДИМ рост опухоли существенно замедлялся. Если до 33 суток наблюдения размер новообразования в опытной и контрольной группах не различался, то позднее происходил бурный рост опухоли в контрольной группе, достигая 600 мм<sup>3</sup>, тогда как в опытной группе размер опухоли был существенно меньше – около 100 мм<sup>3</sup> [41].

Добавление ДИМ в еду трансгенным мышам TRAMP, у которых происходит спонтанное развитие РПЖ, тормозило рост опухоли, уменьшая экспрессию маркеров клеточной пролиферации, циклин-зависимых киназ и антиапоптотических факторов, с увеличением экспрессии проапоптотических факторов [38].

При подкожном введении клеток РПЖ мышей (TRAMP-C2) мышам C57Bl/6, терапия ДИМ в дозе 10 или 2 мг/кг снижала частоту развития опухоли с 80% до 40% и 60%, соответственно. При этом размеры опухоли в опытных группах были достоверно меньше, чем в контроле [42].

При инъекции клеток РС-3 иммунодефицитным мышам с последующим облучением животных, при терапии ДИМ отмечено значительное торможение роста первичной опухоли и контроль метастазирования в параортальные лимфоузлы [34].

ИЗК и ДИМ действуют на клетки ПЖ как антиандрогенные вещества, блокируя AR в опухолевых клетках. У 96% пациентов, получавших терапию ДИМ, выявили эксклюзивную AR из ядер эпителиальных клеток, тогда как в биоптатах, полученных до начала лечения, этого не обнаружили ни в одном случае. У 71% больных наблюдали достоверное снижение уровня ПСА в крови [43].

Развитие КРРПЖ, устойчивого к терапии энзалутамидом, частично связано с нарушением регуляции экспрессии микроРНК miR-34a, miR-

124, miR-27b, miR-320 и let-7, играющих важную роль в регуляции AR и маркеров экспрессии генов раковых стволовых клеток. Показано, что ДИМ в исследованиях *in vitro* и *in vivo* снижает активность нативных AR в мутированных (splice) вариантах AR раковых клеток Lin28B и EZH2, имеет место дерегуляция AR через реэкспрессию let-7, miR-27b, miR-320 и miR-34a [14].

Ингибирование ангиогенеза в настоящее время также считают важным компонентом противоопухолевой терапии. Показано, что ДИМ способен ингибировать этот процесс через опосредованное NF-κB (каппа-би) подавление активности генов матриксной металлопротеазы-9 (MMP-9) и uPA, которые регулируют биодоступность фактора роста эндотелия сосудов (VEGF), а также их рецепторов в раковых клетках [32,44,45].

ИЗК также обладает комплексным воздействием на сигнальные пути, индуцирующие развитие воспаления, благодаря блокировке фермента COX-2, участвующего в биосинтезе простагландинов, в частности PGE2 [33].

К недостаткам ИЗК относят его низкую биодоступность в тканях-мишенях за счет плохой растворимости в биологических средах, низкой проницаемости через мембраны и связывания с белками плазмы. В опытах на мышах введение ИЗК в терапевтической дозе приводит лишь к кратковременному повышению метаболита ДИМ в крови до уровня в 100 раз меньшего, чем обеспечивающий эффект в опытах *in vitro* [46]. При исследовании на здоровых добровольцах после приема однократной дозы ИЗК даже через 1 час его не обнаруживали в крови обследуемых людей, в то время как его димер (ДИМ) и тример стойко выявляли [47].

Исследования *in vitro* показали, что действие ДИМ и ИЗК на опухолевые клетки проявляется лишь при их концентрации  $\geq 25$  мкМ. Для воздействия на разные сигнальные пути

могут требоваться разные концентрации этих компонентов и при тех концентрациях, которые выявляются в крови после их назначения, некоторые пути могут остаться незадействованы [48].

В связи с этим разрабатывают более биодоступные препараты: BioResponse (BR-DIM), содержащий помимо ДИМ витамин E и фосфатидилхолин; близкий к нему препарат «Инфемин», представляющий собой комбинацию ДИМ, рыбьего жира и полисорбата [49]; а также комбинации ДИМ с сополимерами оксиэтилена и оксипропилена [16]. Сообщали, что биодоступность жирорастворимых форм ДИМ возрастала более чем в 7 раз, в то время как биодоступность BR-DIM оказалась лишь в 1,5-2 раза выше, чем кристаллической формы препарата [49, 50].

Показано, что при длительном применении ДИМ может накапливаться в ткани ПЖ в детектируемых количествах. В образцах ткани удаленного РПЖ у больных, получавших в течение 2 недель BR-DIM, в 93% случаев ДИМ определяли в ткани ПЖ в средней концентрации 14,2 нг/г, тогда как в крови его концентрация составляла 9 нг/мл [49]. J.R. Гее и соавт. сообщили о более высоких показателях: прием препарата в дозе 225 мг приводил к достижению максимальной его концентрации в крови – 236,4 нг/мл [51]. Однако по другим данным, при терапии больных РПЖ BR-DIM в дозе 200-400 мг в сутки, препарат выявили в ткани ПЖ только в 7 из 28 проб, хотя он быстро накапливался в крови [52].

Разрабатывают также галогензамещенные аналоги ДИМ при хлорили бромзамещении элементов индольного кольца – (ring-DIMs). Показано, что они в большей степени повреждают мембрану митохондрий раковых клеток, нарушая их АТФ-синтезирующую способность и приводя к гибели клетки, однако, это справедливо не для всех клеточных линий [53]. ■

## МЕХАНИЗМЫ ПРОТИВООПУХОЛЕВОГО ДЕЙСТВИЯ ЭГКГ

В зеленом чае присутствуют 4 типа катехинов: (-)-эпигаллокатехин-3-галлат; (-)-эпикатехингаллат; (-)-эпигаллокатехин и (-)-эпикатехин, обозначаемые как полифенолы зеленого чая и составляющие около 30% сухого веса его листьев. ЭГКГ является наиболее активным компонентом [54]. Демографические исследования показывают, что у мужчин азиатской популяции, потребляющих в значительном количестве зеленый чай, меньше риск развития РПЖ, причем есть указание на зависимость между дозой потребляемого чая и риском развития далеко зашедших стадий рака [55,56]. Развитие РПЖ и смертность от него наиболее высока в афроамериканской популяции мужчин США, а наименьшие показатели отмечены в азиатской популяции, наиболее часто употребляющей зеленый чай [57].

Во многих экспериментальных исследованиях показано, что ЭГКГ при достаточно высокой концентрации проявляет выраженную противоопухолевую активность [58-60]. Он также обладает мощным антипролиферативным свойством и оказывает влияние на ряд других молекулярных процессов, а именно: вызывает избирательный апоптоз трансформированных клеток посредством усиления прооксидантной активности; блокирует неоангиогенез; ингибирует инвазивные процессы [61].

Ингибирующий эффект ЭГКГ на сигнальные пути, связанные с AR, доказан как *in vitro*, так и *in vivo* [62]. ЭГКГ подавляет рост опухолевых клеток и экспрессию в них AR, как на уровне мРНК, так и на уровне белков. По данным Y.H. Lee и соавт. данное противоопухолевое действие ЭГКГ связано с подавлением ацетилирования рецепторов андрогенов за счет ингибирования гистонацетилтрансферазной активности [63].

Более того, ЭГКГ оказывает значительный ингибирующий эффект на экспрессию ПСА. Показано, что

терапия ЭГКГ приводит к дозо-зависимому и время-зависимому ингибированию активации и транслокации NF-κB в ядро клетки [64]. ЭГКГ также подавляет активацию PI3K/Akt, модулируя продукцию семейства белков Bcl-2 и усиливая апоптоз раковых клеток [65].

Продemonстрировано, что ЭГКГ оказывает антипролиферативный эффект как в культуре андрогенчувствительных опухолевых клеток (LNCaP), так и в культуре андроген-нечувствительных клеток РПЖ (DU145) путем дисрегуляции клеточного цикла и индукции апоптоза. Также показано, что индукция апоптоза в DU145-клетках полифенолами зеленого чая сопровождается увеличением продукции активных форм кислорода, что ведет к деполяризации митохондриальных мембран и уменьшению их АТФ-синтезирующей активности [66].

Противоопухолевый эффект полифенолов зеленого чая (ЭГКГ) также связан с ингибированием ДНК-метилтрансферазы 1 (DNMT1) – основного фермента, вовлеченного в аномальное промоторное гиперметилирование и, как следствие, функциональную блокаду ряда генов противоопухолевой защиты [67-69].

ЭГКГ также ингибирует VEGF-индуцированный ангиогенез путем дозозависимого подавления фосфорилирования VE-кадгерина и инактивации Akt-, Wnt- и Hh-сигнальных путей в раковых клетках [70].

Кроме того, в основе действия ЭГКГ лежит способность блокировать цитокин-зависимые пути стимуляции воспалительного процесса [71]. ЭГКГ напрямую ингибирует TNF-α-индуцируемую активацию ядерного фактора транскрипции NF-κB, активирующего транскрипцию множества генов, ответственных за клеточную выживаемость [18].

В опытах на трансгенных мышях со спонтанно развивающимся РПЖ (TRAMP) S. Gupta и соавт. выявили положительный эффект зеленого чая, длительно вводимого мышам *per os*, в отношении роста опу-

холи, уменьшения частоты ее развития и метастазирования [54]. После 8-32 недель лечения зарегистрировано уменьшение экспрессии маркеров пролиферации в очаге ПЖ, в частности, ядерного антигена пролиферации клеток (PCNA), а также практически полное предотвращение развития отдаленных метастазов, которые, в зависимости от их локализации, в контрольной группе наблюдали у 25-95% животных [72].

По данным A. Caporali и соавт., если у нелеченых мышей TRAMP опухоль ПЖ развивалась в 100% наблюдений, то при добавлении 0,3% ЭГКГ рак возникал только у 20% животных [73].

M.A. Moses и соавт. показали, что при добавлении к питьевой воде 0,06% ЭГКГ отмечалось торможение роста первичной опухоли после подкожного введения иммунодефицитным мышам суспензии клеток РПЖ человека [74].

Установлено, что ЭГКГ способен ингибировать COX-2 так же, как нестероидные противовоспалительные препараты [24]. Более того, отмечен синергичный эффект ЭГКГ и ингибиторов COX-2 в отношении подавления пролиферации клеток как в опытах *in vitro*, так и *in vivo* [75].

В клиническом исследовании продемонстрровали, что прием в течение 1 года комплекса полифенолов пациентами с гистологически подтвержденным наличием PIN привел к тому, что в этой группе РПЖ выявили лишь у 3% пациентов, тогда как в группе, получавшей плацебо, – у 30% (всего 60 пациентов) [76].

В другом исследовании было показано, что употребление катехинов зеленого чая больными РПЖ может снижать уровень ПСА и этот эффект имеет длительный характер [77]. E. Choan и соавт. заявили, что у больных с андроген-нечувствительным РПЖ длительный прием полифенолов зеленого чая привел к стабилизации злокачественного процесса у 6 из 19 пациентов [78].

Однако в другом исследовании у больных с КРРПЖ, доказанным

биопсией, в отсутствие эффекта от антиандрогенной терапии, регулярное потребление зеленого чая в количестве 6 г. в день лишь в 1 случае из 42 привело к уменьшению ПСА в 2 раза, тогда как в среднем по группе уровень этого маркера в течение 1 месяца вырос на 43% [79]. Радиологически авторы также выявили прогрессирование опухолевого процесса.

Установлено, что совместное применение ЭГКГ и других нутрицевтиков (куркумина и арктигенина) усиливает противоопухолевый эффект [80,81]. Такое же синергичное противоопухолевое действие наблюдали при терапии ЭГКГ и кверцетином иммунодефицитных мышей после трансплантации им клеток РПЖ [81]. Также опубликованы данные, что ЭГКГ усиливает действие традиционных противоопухолевых препаратов, в частности, доцетаксела [82].

В тоже время исследователи отмечают относительно низкую биодоступность катехинов зеленого чая, подтвержденную как в экспериментальных исследованиях, так и клинически [83,84]. Это ограничивает эффективность полифенолов и делает необходимым разработку фармпрепаратов, обогащенных этими соединениями.

## МЕХАНИЗМЫ ДЕЙСТВИЯ SERENOA REPENS

Включение экстракта *Serenoa Repens* (SRE) в состав препарата Индигалплюс связано с его комплексным влиянием на пролиферативную активность клеток ПЖ и тканевое воспаление, являющиеся важными факторами формирования предопухолевых изменений (PIN) и канцерогенеза.

Показаны протатотропные свойства SRE: при введении крысам липидо-стеролового экстракта, содержащего свободные жирные кислоты с включенной радиоактивной меткой, отмечено наибольшее накопление радиоактивности в ткани

ПЖ по сравнению с другими исследованными органами (семенные пузырьки, мочевого пузырь, мозг), что свидетельствует о преимущественном накоплении препарата в ПЖ [85].

Имеется ряд публикаций, свидетельствующих, что антипролиферативное действие SRE реализуется разными механизмами. В опытах на культуре клеток ПЖ показано, что этот экстракт подавляет активность 5 $\alpha$ -редуктазы 1-го и 2-го типов, тогда как в клеточных культурах других органов такого эффекта не наблюдали [86]. Длительная терапия SRE ведет к уменьшению концентрации дигидротестостерона (ДГТ) в ПЖ [87].

SRE также оказывает действие на различные фазы метаболизма андрогенов и тормозит связывание ДГТ с AR, а также обладает и антиэстрогенной активностью, уменьшая экспрессию ядерной фракции эстрогенных рецепторов [88]. Известно, что рост ПЖ зависит не только от концентрации андрогенов, но и от других гормонов, например, пролактина, который принимает участие в формировании гиперплазии железы. В опытах на мышцах с гиперпролактинемией, вызванной введением сульпирида, было отмечено торможение SRE развития гиперплазии ПЖ [89].

В модели *in vitro* на культурах клеток нормальной и гиперплазированной ПЖ добавление SRE вызвало уменьшение индекса пролиферации клеток, особенно в культуре клеток гиперплазированной ПЖ [90].

Показано, что наряду с торможением пролиферации клеток ПЖ, SRE стимулирует процессы апоптоза, что проявляется в увеличении апоптотического индекса в ткани ПЖ, тогда как в других органах такого эффекта не выявили [91-93]. При сравнении экспрессии апоптотических и антиапоптотических маркеров (Bax и Bcl-2), а также активности каспазы-3 – белкового эффектора апоптотического каскада в ткани гиперплазированной ПЖ, у больных, получавших и не получав-

ших терапию SRE, выявили увеличение отношения Bax/Bcl-2 и активности каспазы-3 в группе терапии этим экстрактом, что свидетельствовало об активации апоптотических реакций [94].

Описано также выраженное противовоспалительное действие SRE. С помощью иммуногистохимических исследований ткани гиперплазированной ПЖ у больных, получавших в течение 3 месяцев препарат SRE, было выявлено резкое снижение количества В-лимфоцитов и экспрессии провоспалительных цитокинов TNF- $\alpha$  и IL-1 $\beta$ , что коррелировало с уменьшением ирритативных симптомов [95]. Также было установлено уменьшение морфологических признаков воспаления в ткани гиперплазированной ПЖ и при РПЖ со снижением экспрессии провоспалительных цитокинов [91,96,97].

Показано, что при добавлении в культуру клеток ПЖ провоспалительных медиаторов IL-6, IL-17 и FGF происходила активация клеточной пролиферации, а внесение SRE блокировало эту реакцию [90].

В опытах *in vivo* на крысах, которым индуцировали ДГПЖ введением препаратов тестостерона, терапия SRE приводила к снижению экспрессии в ткани гиперплазированной ПЖ большинства провоспалительных генов [98].

Таким образом, SRE, обладая антипролиферативным, проапоптотическим и противовоспалительным действием, вносит важный вклад в потенциальную антиканцерогенную активность препарата Индигалплюс.

## ХИМИОПРОФИЛАКТИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ ПРЕПАРАТОВ ИНДИГАЛ, ИНДИГАЛПЛЮС И ИНФЕМИН

Анализ литературы показал, что ингибирующее действие на канцерогенез в ПЖ компонентов препаратов Индигал, Индигалплюс и Инфемин является мультифокальным, затрагивающим различные

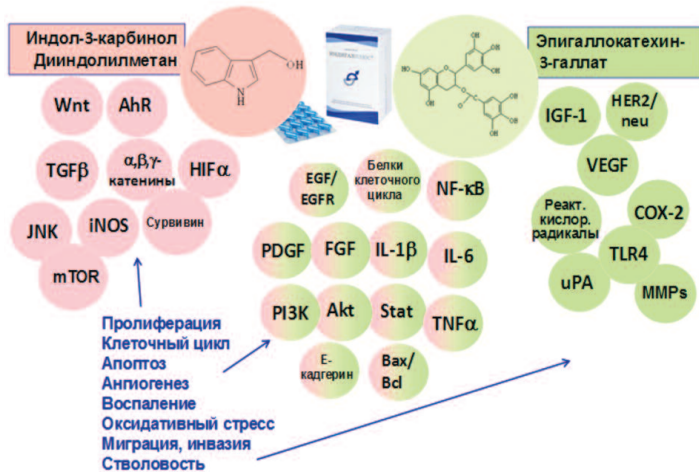


Рис. 2. Молекулярные мишени антиканцерогенного действия компонентов препаратов Индигал, Индигалплюс и Инфемин (модифицировано по N. Khan и соавт. [99])

звенья этого патологического процесса [99,100] (рис. 2).

Компоненты, входящие в состав изучаемых препаратов оказывают существенное влияние на ключевые сигнальные пути канцерогенеза в ПЖ. Можно выделить основные механизмы действия указанных веществ:

- воздействие на рецепторы андрогенов;
- индукция апоптоза раковых клеток;
- действие на сигнальные пути, опосредующие клеточную пролиферацию;
- эпигенетическое действие;
- подавление ангиогенеза;
- противовоспалительное действие;
- нарушение энергетического гомеостаза раковых клеток.

Более того, ИЗК (ДИМ) и ЭГКГ тормозят пролиферативные сигналы в результате ингибирования фактора транскрипции NF-κB, который является основным активатором большого числа генов, вовлеченных в пролиферацию и воспаление [101].

Эпигенетическое противоопухолевое действие ДИМ и ЭГКГ связано с подавлением метилирования промоторов определенных генов-супрессоров опухоли и, как следствие, со способностью данных соединений подвергать обратному развитию многие нарушения в клетках, вызванные

метилованием и аномальным метилированием [102].

Показано, что некоторые природные агенты, включая ИЗК, ДИМ и ЭГКГ, могут изменять экспрессию микроРНК, приводя к подавлению роста РПЖ путем индукции апоптоза, реверсии эпителиально-мезенхимального перехода, а также к повышению эффективности традиционной противоопухолевой терапии. ИЗК и ДИМ могут регулировать специфические микроРНК, которые действуют как супрессоры роста опухоли или как онкогены (рис. 3).

Важным свойством компонентов указанных препаратов является их противовоспалительная активность, которая обусловлена антиоксидантным действием, подавлением активности циклооксигеназы-2 и секреции провоспалительных цитокинов IL-1β, IL-6, TNFα, а также угнетением экспрессии TLR4-рецепторов, распознающих патогенные антигены.

Клинические исследования препаратов, разработанных на основе указанных соединений, немногочисленны. Есть все основания считать, что комплексное действие нутрицевтиков, входящих в их состав, оказывает тормозящее влияние на развитие предраковых процессов в ПЖ.

В НИИ урологии было проведено клиническое исследование по изучению химиофилактического

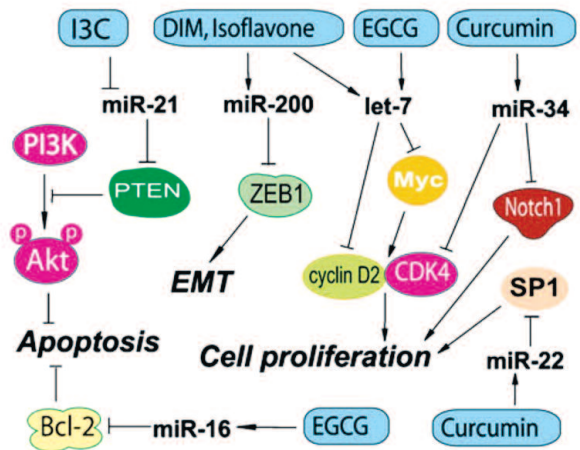


Рис. 3. Действие компонентов препаратов Индигал, Индигалплюс и Инфемин на микроРНК, вовлеченные в канцерогенез РПЖ (по Y. Li и соавт. [14])

действия препарата Индигал у 34 больных с гистологически подтвержденной ДГПЖ и PIN разной степени [6]. Больные были разделены на 2 группы: 18 пациентов получали Индигал по 2 капсулы 2 раза в день в течение 6 месяцев, а 16 пациентов – 6 месяцев принимали плацебо в том же режиме. Всем больным обеих групп до начала терапии и через 6 месяцев после нее выполнили мультифокальную биопсию ПЖ, минимум из 6 точек. Сравнение гистологической картины до и после 6-месячной терапии Индигалом, в целом, показало регрессию патологических изменений. При повторной биопсии у 4 из 7 пациентов (57,1%) с исходными ДГПЖ и LPIN выявили только картину ДГПЖ, у 1 больного (14,3%) – гистологическая картина не изменилась, а у 2 (28,6%) – обнаружили нарастание патологического процесса до HPIN. В группе получавшей плацебо, у одного из 5 (20%) больных выявили картину только ДГПЖ, у одного (20%) – гистологическая картина осталась неизменной, у одного пациента (20%) было зарегистрировано прогрессирование патологических изменений до HPIN и у 2 (40%) – был обнаружен РПЖ.

В группе из 11 пациентов с исходно выявленной HPIN, получавших Индигал, отметили еще более выраженное действие препарата: у 10 из них (91%) при повторной биопсии



выявили только картину ДГПЖ и лишь у одного (9%) – по-прежнему обнаружили НРПН. В контрольной группе плацебо лишь у 2 (18%) пациентов при повторной биопсии выявили гистологическую картину только ДГПЖ, еще у 7 больных (64%) – гистологическая картина не изменилась, а у 2 пациентов (18%) – обнаружили РПЖ.

При этом в ткани ПЖ у больных, получавших Индигал, зарегистрировали снижение экспрессии таких факторов пролиферации эпителиальных клеток, как инсулиноподобный фактора роста-1 (IGF-1) и эпидермальный фактор роста (EGF), при повышении экспрессии трансформирующего фактора роста-β (TGF-β), обладающего антипролиферативным действием (рис. 4).

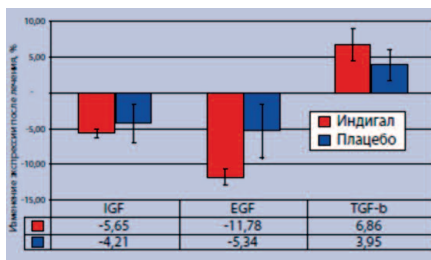


Рис. 4. Влияние препарата Индигал на уровень экспрессии факторов роста в ткани ПЖ у больных с PIN низкой и высокой степени [6]

В другом клиническом исследовании оценили влияние терапии больных ДГПЖ с PIN низкой степени в течение 12 месяцев препаратом Инфемин, содержащим ДИМ-носитель из рыбьего жира и полисорбаты, на морфологический индекс ПЖ [103]. Четыре пациента получали Инфемин по 3 капсулы 2 раза в сутки (900 мг в пересчете на ДИМ), а 7 человек – плацебо в том же режиме. Морфологический индекс ПЖ определяли по данным мультифокальной биопсии ПЖ. Его рассчитывали по следующей формуле: число фокусов PIN низкой

степени + 2-кратное число фокусов PIN высокой степени + 3-кратное число фокусов РПЖ / число столбиков биопсии.

При повторной биопсии через 12 месяцев у больных, получавших Инфемин, выявили уменьшение морфологического индекса ПЖ с 0,50 до 0,04, тогда как в группе плацебо он возрос с 0,42 до 0,52 (рис. 5).

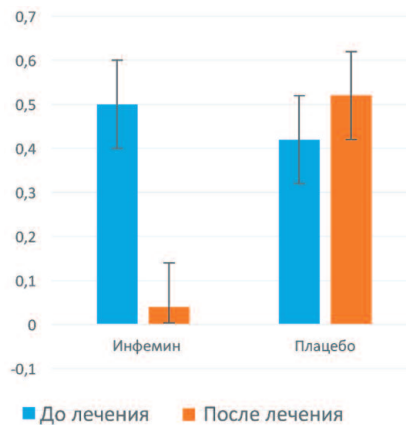


Рис. 5. Влияние терапии препаратом Инфемин на морфологический индекс ПЖ у больных с ДГПЖ и PIN низкой степени (цит. по [103])

При этом у 2 больных (50%), получавших Инфемин, произошла регрессия патологического процесса. Через 12 месяцев терапии в повторных биоптатах у этих пациентов PIN не выявили, тогда как в контрольной группе ни у одного из 7 больных регрессии PIN не наступило, а у 1 пациента обнаружили РПЖ. Кроме этого, при терапии Инфемин выявили тенденцию к уменьшению объема ПЖ (с 50 до 46 см<sup>3</sup>) и объема остаточной мочи (с 25 до 15 мл), тогда как в контрольной группе показатели были стабильны.

В аналогичном исследовании установили, что после 12-месячной терапии препаратом Инфемин морфологический индекс ПЖ снизился с 0,5 до 0,08, тогда как в группе плацебо этот индекс вырос с 0,27 до 0,58. При

этом регрессия PIN отмечена у 45,5% пациентов, тогда как в группе плацебо этого не произошло ни у кого из больных. У 30% больных контрольной группы через 12 месяцев был выявлен РПЖ, тогда как в опытной группе таких случаев не наблюдалось.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Использование нутрицевтиков для противоопухолевой терапии является перспективным направлением современных исследований. ИЗК, ДИМ, ЭГКГ и SRE обладают доказанной и разносторонней противоопухолевой активностью, влияя на экспрессию AR, на активность различных сигнальных путей, в том числе опосредованных микроРНК, на апоптоз раковых клеток, а также на энергетический гомеостаз, неоангиогенез и хроническое воспаление. Компоненты препаратов Индигал, Индигалплюс и Инфемин тормозят канцерогенез в ПЖ, способствуя регрессии интраэпителиальной неоплазии и уменьшая вероятность развития РПЖ. Совместное использование разных нутрицевтиков оказывает более выраженный эффект, чем отдельные компоненты, что в определенной степени нивелирует эффект относительно низкой их биодоступности.

Предварительные клинические исследования подтверждают возможность торможения канцерогенеза у больных с простатической дисплазией при использовании препаратов, содержащих нутрицевтики, особенно на основе веществ повышенной биодоступности. Целесообразно проведение дальнейших исследований противоопухолевой эффективности этой группы препаратов. ■

**Ключевые слова:** Индигал, Индигалплюс, Инфемин, простатическая интраэпителиальная неоплазия (ПИН), рак предстательной железы, химиопрофилактика рака предстательной железы, индол-3-карбинол, 3,3'-дииндолилметан, ДИМ, эпигаллокатехин-3-галлат, экстракт *Serenoa repens*.

**Key words:** Indigal, Indigal-plus, Infemin, prostatic intraepithelial neoplasia (PIN), prostate cancer, chemoprophylaxis of prostate cancer, indole-3-carbinol, 3,3'-diindolylmethane, DIM, epigallocatechin-3-gallate, *Serenoa repens* extract.

**Резюме:**

**Цель исследования.** Обзор литературы, посвященный анализу действия препаратов Индигал, Индигалплюс и Инфемин, а также активных компонентов, входящих в его состав, на канцерогенез предстательной железы и их эффективности в качестве химиопрофилактических средств у больных с интраэпителиальной простатической неоплазией (PIN) разной степени выраженности, на фоне доброкачественной гиперплазии предстательной железы (ДГПЖ).

**Объект исследования.** Научные публикации из баз данных PubMed, Web of Science, Scopus по экспериментальным и клиническим исследованиям механизма действия активных компонентов изучаемых препаратов: индол-3-карбинол (ИЗК), его метаболита 3,3'-дииндолилметана (ДИМ), эпигаллокатехин-3-галлата (ЭГКГ), а также экстракта пальмы *Serenoa repens*.

**Результаты.** Показано, что компоненты препаратов Индигал, Индигалплюс и Инфемин участвуют в регуляции клеточной пролиферации и оказывают выраженное противовоспалительное действие, что, возможно, способствует обратному развитию ПИН при ДГПЖ и торможению пролиферации раковых клеток. Анализируются клеточные механизмы химиопрофилактического действия препаратов и их клиническую эффективность.

**Заключение.** Использование нутрицевтиков для противовоспалительной и противоопухолевой терапии является перспективным направлением современных исследований. Совместное использование разных нутрицевтиков (как в исследуемых препаратах) оказывает более выраженный эффект, чем действие отдельных компонентов. Целесообразно проведение дальнейших исследований противоопухолевой эффективности этих препаратов.

*Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.*

**Summary:****The effectiveness and the mechanism of action of Indigal, Indigalplus, Infemin in prostate cancer**

*A. V. Sivkov, V. I. Kirpatovskiy*

**Aim:** The literature review dedicated to the analysis of action of Indigal and Indigal Plus drugs and their active components in patients with chronic diseases of the prostate, such as chronic prostatitis, benign prostatic hyperplasia (BPH) accompanied by mild/severe forms of intraepithelial prostatic neoplasia (PIN), as well as prostate cancer.

**Subject.** We used scientific publications from PubMed, Web of Science and Scopus related to experimental and clinical studies on the mechanism of action of active compounds of Indigal: indole-3-carbinol (I3C), its metabolite 3,3'-diindolylmethane (DIM), epigallocatechin-3-gallate (EGCG) and also the extract from *Serenoa repens* palm, which is a component of Indigal plus.

**Results.** The components of Indigal and Indigal plus have a strong anti-inflammatory action and participate in regulating cell proliferation, which promotes the relief of symptoms caused by chronic prostatitis, reduces PIN in patients with BPH and slows the proliferation of tumor cells. Cellular mechanisms of chemoprophylactic action of the drugs and their clinical effectiveness are also re-viewed.

**Conclusion.** The use of nutraceuticals for anti-tumor therapy is a perspective field for further studies. Combined administration of different nutraceuticals (like in Indigal) exerts a much stronger effect, in comparison with the administration of nutraceuticals discretely. Further research on the anti-tumor action of Indigal is required.

*Authors declare lack of the possible conflicts of interests.*

**ЛИТЕРАТУРА**

1. Аксель Е.М., Давыдов М.И. Заболеваемость злокачественными новообразованиями населения России и стран СНГ в 2008 г. *Вестник РОНЦ им. Н.Н. Блохина* 2011;22(3, приложение 1):54-92.
2. Злокачественные новообразования в России в 2013 году (заболеваемость и смертность) [Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой]. М., 2015. 250 с.
3. Аполихин О.И., Сивков А.В., Катибов М.И., Рощин Д.А., Шадеркин И.А., Корякин А.В. Скрининг рака предстательной железы: оценка с позиций клинко-экономической эффективности. *Экспериментальная и клиническая урология* 2015;(2):20-24.
4. Каприн А.Д., Аполихин О.И., Сивков А.В., Солнцева Т.В., Комарова В.А. Анализ уронефрологической заболеваемости и смертности в Российской Федерации за период 2002-2014 гг. по данным официальной статистики. *Экспериментальная и клиническая урология* 2016;(3):4-13.
5. Костин А.А., Асратов А.Т., Кульченко Н.Г., Толкачев А.О. Прогнозирование развития рака предстательной железы с помощью общих моделей дискриминантного анализа. *Вестник Российского университета дружбы народов. Серия: Медицина* 2015;(3):67-74.
6. Аполихин О.И., Сивков А.В., Кудрявцев Ю.В., Киселев В.И., Ощепков В.Н., Кешисев Н.Г., и др. Применение индол-3-карбинола и эпигаллокатехин-3-галлата при про-статической интраэпителиальной неоплазии для профилактики рака предстательной железы. *Эффективная фармакотерапия в урологии* 2009;(3):2-6.
7. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2015. *CA Cancer J Clin* 2015;65(1): 5-29. doi: 10.3322/caac.12154
8. Schmidt LJ, Tindall DJ. Androgen receptor: past, present and future. *Curr Drug Targets* 2013;14(4): 401-407.
9. Sharifi N. Minireview: androgen metabolism in castration-resistant prostate cancer. *MolEndocrinol* 2013;27(5):708-714. doi: 10.1210/me.2013-1007
10. Chung PH, Gayed BA, Thoreson GR, Raj GV. Emerging drugs for prostate cancer. *Expert OpinEmerg Drugs* 2013;18(4):533-550. doi: 10.1517/14728214.2013.864635
11. Dhingra R, Sharma T, Singh S, Sharma S, Tomar P, Malhotra M, et al. Enzalutamide: a novel anti-androgen with prolonged survival rate in CRPC patients. *Mini Rev Med Chem* 2013;13(10):1475-1486.
12. Li Y, Chan SC, Brand LJ, Hwang TH, Silverstein KA, Dehm SM. Androgen receptor splice variants mediate enzalutamide resistance in castration-resistant prostate cancer cell lines. *Cancer Res* 2013;73(2):483-489. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-12-3630.
13. Antonarakis ES, Lu C, Wang H, Brandon Lubner B, Nakazawa M, et al. AR-V7 and resistance to enzalutamide and abiraterone in prostate cancer. *N Engl J Med* 2014;371:1028-1038.
14. Li Y, Kong D, Wang Z, Sarkar FH. Regulation of microRNAs by Natural Agents: An Emerging Field in Chemoprevention and Chemotherapy Research. *Pharm Res* 2010;27(6):1027-1041. doi:10.1007/s11095-010-0105-y.
15. Sarkar FH, Li Y, Wang Z, Kong D. Novel targets for prostate cancer chemoprevention. *EndocrRelat Cancer* 2010;17(3):R195-R212. doi:10.1677/ERC-10-0074.
16. Kiselev V, Vasilyeva I. A pharmaceutical composition for peroral administration of diindolylmethane. 2011. WO2011034465 A1. URL: <https://patentscope.wipo.int/search/en/detail.jsf?docId=WO2011034465>
17. Cimino S, Sortino G, Favilla V, Castelli T, Madonia M, Sansalone S, et al. Polyphenols: key issues involved in chemoprevention of prostate cancer. *Oxid Med Cell Longev* 2012;2012:632959. doi: 10.1155/2012/632959.
18. Singh BN, Shankar S, Srivastava RK. Green tea catechin, epigallocatechin-3-gallate (EGCG): mechanisms, perspectives and clinical applications. *Biochem Pharmacol* 2011;82(12):1807-21. doi: 10.1016/j.bcp.2011.07.093
19. Li Y, Wang Z, Kong D, Murthy S, Dou QP, Sheng S, et al. Regulation of FOXO3a/beta-catenin/GSK-3beta signaling by 3,3'-diindolylmethane contributes to inhibition of cell proliferation and induction of apoptosis in prostate cancer cells. *J Biol Chem* 2007; 282(29): 21542-21550. doi: 10.1074/jbc.M701978200
20. Li Y, Ahmad A, Kong D, Bao B, Sarkar FH. Recent progress on nutraceutical research in prostate cancer. *Cancer Metastasis Rev* 2014;33(2-3):629-40. doi: 10.1007/s10555-013-9478-9.
21. Rochette-Egly C. Nuclear receptors: integration of multiple signalling pathways through phosphorylation. *Cellular Signalling* 2003;15(4):355-366.
22. Huang S, Pettaway CA, Uehara H, Bucana CD, Fidler IJ. Blockade of NF-kappaB activity in human prostate cancer cells is associated with suppression of angiogenesis, invasion, and metastasis. *Oncogene* 2001;20(3):4188-4197. doi: 10.1038/sj.onc.1204535
23. Li Y, Sarkar F.H. Role of BioResponse 3,3'-Diindolylmethane in the Treatment of Human Prostate Cancer: Clinical Experience. *Med PrincPract* 2015. doi: 10.1159/000439307.
24. Hussain T, Gupta S, Mukhtar H. Cyclooxygenase-2 and prostate carcinogenesis. *Cancer Lett* 2003;19(2):125-135.
25. Higdon JV, Delage B, Williams DE, Dashwood RH. Cruciferous vegetables and human cancer risk: epidemiologic evidence and mechanistic basis.

*Pharmacol Res* 2007;55(3):224–236. doi: 10.1016/j.phrs.2007.01.009

26. Bradlow HL. Indole-3-carbinol as a Chemoprotective Agent in Breast and Prostate Cancer. *In vivo* 2008;22(4):441–446.
27. Garikapaty VP, Ashok BT, Tadi K, Mittelman A, Tiwari RK. 3,3'-Diindolylmethane downregulates prosurvival pathway in hormone independent prostate cancer. *Biochem-Biophys Res Commun*. 2006;340(2):718–25. doi: 10.1016/j.bbrc.2005.12.059
28. Zhang WW, Feng Z, Narod SA. Multiple therapeutic and preventive effects of 3,3'-diindolylmethane on cancers including prostate cancer and high grade prostatic intraepithelial ne-plasia. *J Biomed Res* 2014;28(5):339–48. doi: 10.7555/JBR.28.20140008.
29. Vivar OI, Lin CL, Firestone GL, Bjeldanes LF. 3,3'-Diindolylmethane induces a G(1) arrest in human prostate cancer cells irrespective of androgen receptor and p53 status. *BiochemPharmacol*. 2009;78(5):469–76. doi: 10.1016/j.bcp.2009.05.008
30. Bhuiyan MM, Li Y, Banerjee S, Wang Z, Ali S, Sarkar FH. Downregulation of an-drogen receptor by 3,3' -diindolylmethane contributes to inhibition of cell proliferation and induction of apoptosis in both hormone-sensitive LNCaP and insensitive C4-2B prostate cancer cells. *Cancer Res* 2006; 66(20):10064–10072. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-06-2011
31. Li Y, Kong D, Wang Z, Ahmad A, Bao B, Padhye S, et al. Inactivation of AR/TMPRSS2-ERG/Wnt signaling networks attenuates the aggressive behavior of prostate cancer cells. *Cancer Prev Res (Phila)* 2011;4(9):1495–506. doi:10.1158/1940-6207.CAPR-11-0077.
32. Kong D, Banerjee S, Huang W, Li Y, Wang Z, Kim HR, Sarkar FH. Mammalian target of rapamycin repression by 3,3' -diindolylmethane inhibits invasion and angiogenesis in platelet-derived growth factor-D-overexpressing PC3 cells. *Cancer Research* 2008;68(6):1927–1934. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-07-3241
33. Aggarwal BB, Ichikawa H. Molecular targets and anticancer potential of indole-3-carbinol and its derivatives. *Cell Cycle* 2005;4(9):1201–1215. doi: 10.4161/cc.4.9.1993
34. Singh-Gupta V, Banerjee S, Yunker CK, Rakowski JT, Joiner MC, Konski AA, et al. B-DIM impairs radiation-induced survival pathways independently of androgen receptor expression and augments radiation efficacy in prostate cancer. *Cancer Lett* 2012;318(1):86–92. doi: 10.1016/j.canlet.2011.12.006.
35. Tsai JY, Chou CT, Liu SI, Liang WZ, Kuo CC, Liao WC, et al. Effect of diindol-ylmethane on Ca2+ homeostasis and viability in PC3 human prostate cancer cells. *J Recept Signal Transduct Res*. 2012;32(5):271–8. doi: 10.3109/10799893.2012.707212
36. Rahman KM, Banerjee S, Ali S, Ahmad A, Wang Z, Kong D, et al. 3,3'-Diindolylmethane enhances taxotere-induced apoptosis in hormone-refractory prostate cancer cells through survivin down-regulation. *Cancer Res* 2009;69(10):4468–75. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-08-4423.
37. Chen D, Banerjee S, Cui QC, Kong D, Sarkar FH, Dou QP. Activation of AMP-activated protein kinase by 3,3'-Diindolylmethane (DIM) is associated with human prostate cancer cell death in vitro and in vivo. *PLoS One* 2012;7(10):e47186. doi: 10.1371/journal.pone.0047186.
38. Cho HJ, Park SY, Kim EJ, Kim JK, Park JH. 3,3'-Diindolylmethane inhibits prostate cancer development in the transgenic adenocarcinoma mouse prostate model. *MolCarcinog* 2011;50(2):100–12. doi: 10.1002/mc.20698.
39. Palomera-Sanchez Z, Watson GW, Wong CP, Beaver LM, Williams DE, Dashwood RH, et al. The phytochemical 3,3'-diindolylmethane decreases expression of AR-controlled DNA damage repair genes through repressive chromatin modifications and is associated with DNA damage in prostate cancer cells. *J Nutr-Biochem*2017;47:113–119. doi: 10.1016/j.jnutbio.2017.05.005.
40. Beaver LM, Yu TW, Sokolowski EI, Williams DE, Dashwood RH, Ho E. 3,3'-Diindolylmethane, but not indole-3-carbinol, inhibits histone deacetylase activity in prostate cancer cells. *ToxicolAppPharmacol* 2012;263(3):345–51. doi:10.1016/j.taap.2012.07.007.
41. Kiselev VI, Drukh VM, Muzyzhnek EL, Kuznetsov N, Pchelintseva OI, Paltsev MA. Preclinical antitumor activity of the diindolylmethane formulation in xenograft mouse model of prostate cancer. *ExpOncol*2014. 36;(2):90–93
42. Fares F, Azzam N, Appel B, Fares B, Stein A. The potential efficacy of 3,3'-diindolyl-methane in prevention of prostate cancer development. *Eur J Cancer Prev* 2010;19(3):199–203. doi: 10.1097/CEJ.0b013e3283333fbce.
43. Hwang C, Sethi S, Heilbrun LK, Gupta NS, Chitale DA, Sakr WA, et al. Anti-androgenic activity of absorption-enhanced 3, 3'-diindolylmethane in prostatectomy patients. *Am J Transl Res* 2016;8(1):166–76.
44. Ahmad A, Kong D, Sarkar SH, Wang Z, Banerjee S, Sarkar FH. Inactivation of uPA and its receptor uPAR by 3,3'-diindolylmethane (DIM) leads to the inhibition of prostate cancer cell growth and migration. *J Cell Biochem* 2009;107(3):516–27. doi: 10.1002/jcb.22152.
45. Nayak D, Amin H, Rah B, Ur Rasool R, Sharma D, Gupta AP, Kushwaha M, Mukherjee D, Goswami A. A therapeutically relevant, 3,3'-diindolylmethane derivative NGD16 attenuates angiogenesis by targeting glucose regulated protein, 78kDa (GRP78). *ChemBiol Interact* 2015;232:58–67. doi: 10.1016/j.cbi.2015.03.008.
46. Howells LM, Moiseeva EP, Neal CP, Foreman BE, Andreadi CK, Sun YY, et al. Predicting the physiological relevance of in vitro cancer preventive activities of phytochemicals. *Acta Pharmacol Sin* 2007;28(9):1274–1304. doi: 10.1111/j.1745-7254.2007.00690.x.10.1111/j.1745-7254.2007.00690.x
47. Anderton MJ, Manson MM, Verschoyle RD, Gescher A, Lamb JH, Farmer PB, et al. Pharmacokinetics and tissue disposition of indole-3-carbinol and its acid condensation products after oral administration to mice. *Clin Cancer Res*2004;10(15):5233–41. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-04-0163
48. Wang TT, Schoene NW, Milner JA, Kim YS. Broccoli-derived phytochemicals in-dole-3-carbinol and 3,3'-diindolylmethane exerts concentration-dependent pleiotropic effects on prostate cancer cells: comparison with other cancer preventive phytochemicals. *MolCarcinog* 2012;51(3):244–56. doi: 10.1002/mc.20774.
49. Li Y, Sarkar FH. Role of BioResponse 3,3'-Diindolylmethane in the Treatment of Human Prostate Cancer: Clinical Experience. *Med PrincPract* 2016;25 (Suppl 2):11–7. doi: 10.1159/000439307.
50. Cho HJ, Park SY, Kim EJ, Kim JK, Park JH. 3,3'-Diindolylmethane inhibits prostate cancer development in the transgenic adenocarcinoma mouse prostate model. *MolCarcinog* 2011;50(2):100–12. doi: 10.1002/mc.20698.
51. Gee JR, Saltzstein DR, Messing E, Kim K, Kolesar J, Huang W, et al. Phase Ib placebo-controlled, tissue biomarker trial of diindolylmethane(BR-DIMNG) in patients with prostate cancer who are undergoing prostatectomy. *Eur J Cancer Prev*. 2016;25(4):312–20. doi: 10.1097/CEJ.0000000000000189.
52. Heath EI, Heilbrun LK, Li J, Vaishampayan U, Harper F, Pemberton P, et al. A phase I dose-escalation study of oral BR-DIM (BioResponse 3,3'-Diindolylmethane) in castrate-resistant, non-metastatic prostate cancer. *Am J Transl Res* 2010;2(4):402–11.
53. Goldberg AA, Draz H, Montes-Grajales D, Olivero-Verbel J, Safe SH, Sanderson JT. 3,3'-Diindolylmethane (DIM) and its ring-substituted halogenated analogs (ring-DIMs) induce differential mechanisms of survival and death in androgen-dependent and -independent prostate cancer cells. *GenesCancer* 2015;6(5-6):265–280.
54. Gupta S, Mukhtar H. Green tea and prostate cancer. *UrolClin North Am* 2002;29(1):49–57.
55. Jian L, Lee AH, Binns CW. Tea and lycopene protect against prostate cancer. *Asia Pac J Clin NutrAsia Pac J Clin Nutr* 2007;16(Suppl 1):453–7.
56. Kurahashi N, Sasazuki S, Iwasaki M, Inoue M, Tsugane S. Green tea consumption and prostate cancer risk in Japanese men: a prospective study. *Am J Epidemiol* 2008;167(1):71–7. doi: 10.1093/aje/kwm249
57. McCracken M, Olsen M, Chen MS Jr, Jemal A, Thun M, Cokkinides V, et al. Can-cer incidence, mortality, and associated risk factors among Asian Americans of Chinese, Filipino, Vietnamese, Korean, and Japanese ethnicities. *CA Cancer J Clin* 2007;57(4):190–205.
58. Butt MS, Ahmad RS, Sultan MT, Qayyum MM, Naz A. Green tea and anticancer perspectives: updates from last decade. *Crit Rev Food SciNutr* 2015;55(6):792–805. doi: 10.1080/10408398.2012.680205.
59. Hu G, Zhang L, Rong Y, Ni X, Sun Y. Downstream carcinogenesis signaling pathways by green tea polyphenols: a translational perspective of chemoprevention and treatment for cancers. *Curr Drug Metab* 2014;15(1):14–22.
60. Lecumberri E, Dupertuis YM, Miralbell R, Pichard C. Green tea polyphenol epigal-locatechin-3-gallate (EGCG) as adjuvant in cancer therapy. *Clin Nutr* 2013;32(6):894–903. doi: 10.1016/j.clnu.2013.03.008.
61. Vayalil PK, Katiyar SK. Treatment of epigallocatechin-3-gallate inhibits matrix met-alloproteinases-2 and -9 via inhibition of activation of mitogen-activated protein kinases, c-jun and NF-kappaB in human prostate carcinoma DU-145 cells. *Prostate* 2004;59(1):33–42. doi:10.1002/pros.10352.
62. Hagen RM, Chedea VS, Mintoff CP, Bowler E, Morse HR, Ladomery MR. Epigal-locatechin-3-gallate promotes apoptosis and expression of the caspase 9a splice variant in PC3 prostate cancer cells. *Int J Oncol* 2013;43(1):194–200. doi: 10.3892/ijo.2013.1920.
63. Lee YH, Kwak J, Choi HK, Choi KC, Kim S, Lee J, et al. EGCG suppresses pros-tate cancer cell growth modulating acetylation of androgen receptor by anti-histone acetyl-transfer-ase activity. *Int J Mol Med* 2012;30(1):69–74. doi: 10.3892/ijmm.2012.966.
64. Khan N, Mukhtar H. Multitargeted therapy of cancer by green tea polyphenols. *Cancer Lett*2008;269(2):269–80. doi: 10.1016/j.canlet.2008.04.014
65. Qin J, Xie LP, Zheng XY, Wang YB, Bai Y, Shen HF, et al. A component of green tea, (-)-epigallocatechin-3-gallate, promotes apoptosis in T24 human bladder cancer cells via modulation of the PI3K/Akt pathway and Bcl-2 family proteins. *BiochemBiophys Res Commun*2007;354(4):852–857. doi: 10.1016/j.bbrc.2007.01.003
66. Chung LY, Cheung TC, Kong SK, Fung KP, Choy YM, Chan ZY, Kwok TT. In-duction of apoptosis by green tea catechins in human prostate cancer DU145 cells. *Life Sci* 2001;68(10):1207–1214.
67. Henning SM, Wang P, Carpenter CL, Heber D. Epigenetic effects of green tea polyphenols in cancer. *Epigenomics* 2013;5(6):729–41. doi: 10.2217/epi.13.57.
68. Fang M, Chen D, Yang CS. Dietary polyphenols may affect DNA methylation. *J Nutr* 2007;137(1 Suppl):2235–2285.
69. Pandey M, Gupta S. Green tea polyphenols inhibit promoter hypermethylation through downregulation of DNMT expression in prostate cancer LNCaP cells. Late Breaking Ab-stract-LB212. AACR Annual Meeting, Apr 14–18, 2007; Los Angeles. *ProcAmerAssoc Cancer Res* 2007;98:53.
70. Slusarz A, Shenouda NS, Sakla MS, Drenkhahn SK, Narula AS, MacDonald RS, et al. Common botanical compounds inhibit the Hedgehog signaling pathway in prostate cancer. *Cancer Res* 2010;70(8):3382–90. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-09-3012
71. Mukherjee S, Siddiqui MA, Dayal S, Ayoub YZ, Malathi K. Epigallocatechin-3-gallate suppresses proinflammatory cytokines and chemokines induced by Toll-like receptor 9 ago-nists in prostate cancer cells. *J Inflamm Res*. 2014;7:89–101. doi: 10.2147/JIR.S61365.
72. Gupta S, Hastak K, Ahmad N, Lewin JS, Mukhtar H. Inhibition of prostate carcinogenesis in TRAMP mice by oral infusion of green tea polyphenols. *Proc Natl AcadSci USA* 2001;98:10350–10355. doi: 10.1073/pnas.171326098.10.1073/pnas.171326098

73. Caporali A, Davalli P, Astancolle S, D'Arca D, Brausi M, Bettuzzi S, et al. The chemopreventive action of catechins in the TRAMP mouse model of prostate carcinogenesis is accompanied by clusterin over-expression. *Carcinogenesis* 2004;25(11):2217-2224. doi: 10.1093/carcin/bgh235
74. Moses MA, Henry EC, Ricke WA, Gasiewicz TA. The heat shock protein 90 inhibitor, (-)-epigallocatechin gallate, has anticancer activity in a novel human prostate cancer progression model. *Cancer Prev Res (Phila)*. 2015;8(3):249-57. doi:10.1158/1940-6207.CAPR-14-0224.
75. Adhami VM, Malik A, Zaman N, Sarfaraz S, Siddiqui IA, Syed DN, et al. Combined inhibitory effects of green tea polyphenols and selective cyclooxygenase-2 inhibitors on the growth of human prostate cancer cells both in vitro and in vivo. *Clin Cancer Res* 2007;13(5):1611-1619. doi:10.1158/1078-0432.CCR-06-2269.10.1158/1078-0432.CCR-06-2269
76. Bettuzzi S, Brausi M, Rizzi F, Castagnetti G, Peracchia G, Corti A. Chemoprevention of human Prostate Cancer by oral administration of green tea catechins in volunteers with high-grade prostate intraepithelial neoplasia: a preliminary report from a one-year proof-of-principle study. *Cancer Res* 2006;66(2):1234-1240. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-05-1145.10.1158/0008-5472.CAN-05-1145
77. Brausi M, Rizzi F, Bettuzzi S. Chemoprevention of human prostate cancer by green tea catechins: two years later. A follow-up update. *Eur Urol* 2008;54(2):472-3. doi: 10.1016/j.eururo.2008.03.100.
78. Choan E, Segal R, Jonker D, Malone S, Reaume N, Eapen L, Gallant V. A prospective clinical trial of green tea for hormone refractory Prostate Cancer: an evaluation of the complementary/alternative therapy approach. *Urol Oncol* 2005;23(2):108-113. doi: 10.1016/j.urolonc.2004.10.008.10.1016/j.urolonc.2004.10.008.
79. Jatoti A, Ellison N, Burch PA, Sloan JA, Dakhlil SR, Novotny P, et al. A Phase II Trial of Green Tea in the Treatment of Patients with Androgen Independent Metastatic Prostate Carcinoma. *Cancer* 2003;97(6):1442-1446. doi: 10.1002/cncr.11200
80. Eom DW, Lee JH, Kim YJ, Hwang GS, Kim SN, Kwak JH, et al. Synergistic effect of curcumin on epigallocatechin gallate-induced anticancer action in PC3 prostate cancer cells. *BMB Rep* 2015;48(8):461-6.
81. Wang P, Wang B, Chung S, Wu Y, Henning SM, Vadgama JV. Increased chemopreventive effect by combining artigenin, green tea polyphenol and curcumin in prostate and breast cancer cells. *RSC Adv* 2014;4(66):35242-35250. doi: 10.1039/C4RA06616B
82. Wang P, Henning SM, Heber D, Vadgama JV. Sensitization to docetaxel in prostate cancer cells by green tea and quercetin. *J Nutr Biochem* 2015;26(4):408-15. doi: 10.1016/j.jnutbio.2014.11.017.
83. Henning SM, Aronson W, Niu Y, Conde F, Lee NH, Seeram NP, et al. Tea polyphenols and theaflavins are present in prostate tissue of humans and mice after green and black tea consumption. *J Nutr* 2006;136(7):1839-1843.
84. Chow HH, Hakim IA, Vining DR, Crowell JA, Ranger-Moore J, Chew WM, et al. Effects of dosing condition on the oral bioavailability of green tea catechins after single-dose administration of Polyphenol E in healthy individuals. *Clin Cancer Res* 2005;11(12):4627-4633. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-04-2549.10.1158/1078-0432.CCR-04-2549.
85. Chevalier G, Benard P, Cousse H, Bengone T. Distribution study of radioactivity in rats after oral administration of the lipido/sterolic extract of *Serenoa repens* (Permixon) supplemented with [1-<sup>14</sup>C]-lauric acid, [1-<sup>14</sup>C]-oleic acid or [4-<sup>14</sup>C]-beta-sitosterol. *Eur J Drug Metab Pharmacokin* 1997;22:73-83.
86. Habib FK, Ross M, Ho CK, Lyons V, Chapman K. *Serenoa repens* (Permixon) inhibits the 5alpha-reductase activity of human prostate cancer cell lines without interfering with PSA expression. *Int J Cancer* 2005;114:190-194. doi:10.1002/ijc.20701.10.1002/ijc.20701
87. Di Silverio F, Monti S, Sciarra A, Varasano PA, Martini C, Lanzara S, et al. Effects of long-term treatment with *Serenoa repens* (Permixon) on the concentrations and regional distribution of androgens and epidermal growth factor in benign prostatic hyperplasia 1998; *Prostate* 37:77-83.
88. Ravenna L, Di Silverio F, Russo MA, Salvatori L, Morgante E, Morrone S, et al. Effects of the liposterolic extract of *Serenoa repens* (Permixon) on human prostatic cell lines. *Prostate* 1996;29(4):219-30.
89. Van Coppenolle F, Le Bourhis X, Carpentier F, Delaby G, Cousse H, Raynaud JP, et al. Pharmacological effects of the liposterolic extract of *Serenoa repens* (Permixon) on rat prostate hyperplasia induced by hyperprolactinemia: comparison with finasteride. *Prostate* 2000;43(1):49-58
90. Sirab N, Robert G, Fasolo V, Descazeaud A, Vacherot F, de la Taille, et al. Liposterolic extract of *Serenoa repens* modulates the expression of inflammation related genes in benign prostatic hyperplasia epithelial and stromal cells. *Int J MolSci* 2013; 14:14301-14320. doi: 10.3390/ijms140714301
91. Кудрявцев Ю.В., Сивков А.В., Разумов С.В., Медведев А.А., Кочетов С.А. Морфологические изменения в ткани предстательной железы больных с доброкачественной гиперплазией предстательной железы при лечении пермиксоном. *Урология* 2004;(5):10-11
92. Bayne CW, Ross M, Donnelly F, Habib FK. The selectivity and specificity of the actions of the lipido-sterolic extract of *Serenoa repens* (Permixon) on the prostate. *J Urol* 2000;164:876-881.
93. Vacherot F, Azzouz M, Gil-Diez-De-Medina S, Colombel M, De La Taille A, Lefrè-Belda MA, et al. Induction of apoptosis and inhibition of cell proliferation by the lipido-sterolic extract of *Serenoa repens* (LSESr, Permixon) in benign prostatic hyperplasia. *Prostate* 2000;45:259-266.
94. Vela-Navarrete R, Garcia-Cardoso J, Farre AL, Garcia-Cardoso J, Manzarbeitia F, Carrasco C. *Serenoa repens* treatment modifies bax/ bcl-2 index expression and caspase-3 activity in prostatic tissue from patients with benign prostatic hyperplasia. *J Urol* 2005;173:507-510. doi: 10.1097/01.ju.0000150533.94952.25
95. Vela Navarrete R, Garcia Cardoso JV, Barat A, Manzarbeitia F, Lopez Farre A. BPH and inflammation: pharmacological effects of Permixon on histological and molecular inflammation markers. Results of a double-blind pilot clinical assay. *Eur Urol* 2003;44:549-55
96. Di Silverio F, Gentile V, De Matteis A, et al. Distribution of inflammation, pre-malignant lesions, incidental carcinoma in histologically confirmed benign prostatic hyperplasia: a retrospective analysis. *Eur Urol* 2003;43:164-75.
97. Steiner GE, Newman ME, Paikl D, Stix U, Memaran-Dagda N, Lee C, Marberger MJ. Expression and function of pro-inflammatory interleukin IL-17 and IL-17 receptor in normal, benign hyperplastic, and malignant prostate. *Prostate* 2003; 56:171-182. DOI: 10.1002/pros.10238
98. De la Taille A. Therapeutic Approach: The Importance of controlling Prostatic Inflammation. *Eur Urol Suppl* 2013; 12(5): 116-122. doi: http://dx.doi.org/10.1016/j.eurup.2013.08.003
99. Khan N, Mukhtar H. Modulation of signaling pathways in prostate cancer by green tea polyphenols. *Biochem Pharmacol* 2013;85(5):667-72. doi: 10.1016/j.bcp.2012.09.027
100. Connors SK, Chornokur G, Kumar NB. New insights into the mechanisms of green tea catechins in the chemoprevention of prostate cancer. *Nutr Cancer* 2012;64(1):4-22. doi: 10.1080/01635581.2012.630158.
101. Jeong WS, Kim IW, Hu R, Kong AN. Modulatory properties of various natural chemopreventive agents on the activation of NF-kappaB signaling pathway. *Pharm Res* 2004;21(4):661-670.
102. Wong CP, Hsu A, Buchanan A, Palomera-Sanchez Z, Beaver LM, Houseman EA, et al. Effects of sulforaphane and 3,3'-diindolylmethane on genome-wide promoter methylation in normal prostate epithelial cells and prostate cancer cells. *PLoS One* 2014;9(1):e86787. doi: 10.1371/journal.pone.0086787.
103. Киселев В.И., Друх В.М., Муйжнек Е.Л., Кузнецов И.Н., Андрианова Е.А., Барановский П.М. Эффективность применения препарата Инфемин у пациентов с PIN низкой степени с сопутствующей доброкачественной гиперплазией предстательной железы. *Экспериментальная и клиническая урология* 2015; 3:55-60.
104. Paltsev M, Kiselev V, Muzyzhnek E, Drukh V, Muzyzhnek E, Kuznetsov I, et al. First results of the double-blind randomized placebo-controlled multicenter clinical trial of DIM-based therapy designed as personalized approach to reverse prostatic intraepithelial neoplasia (PIN). *EPMAJ* 2016 7:5. doi: 10.1186/s13167-016-0057-3.

## REFERENCES (1-6, 93)

1. Aksel E.M., Davydov M.I. Zabolevaemost zlokachestvennyimi novoobrazovaniyami naseleniya Rossii i stran SNG v 2008 g. [Incidence of malignant neoplasms in Russia and CIS countries in 2008]. *Vestnik RONTSim*. N.N. Blohina 2011;22(3, prilozhenie 1):54-92. (In Russian)
2. Zlokachestvennyimi novoobrazovaniya v Rossii v 2013 godu (zabolevaemostismertnost) [Malignant neoplasms in Russia (morbidity and mortality)]. [Editors. A.D. Kaprin, V.V. Starinskogo, G.V. Petrova]. M., 2015. 250 p. (In Russian)
3. Apolikhin O.I., Sivkov A.V., Katibov M.I., Roschin D.A., Shaderkin I.A., Koryakin A.V. Screening raka predstatelnoy zhelezy: otsenka s pozitsiy kliniko-ekonomicheskoy effektivnosti. [Prostate cancer screening: evaluation of clinical and economic effectiveness]. *Экспериментальная и клиническая урология* 2015; (2):20-24. (In Russian)
4. Kaprin A.D., Apolikhin O.I., Sivkov A.V., Solntseva T.V., Komarova V.A. Analiz uronefrologicheskoy zabolevaemosti i smertnosti v Rossiyskoy Federatsii za period 2002-2014 gg. po dannym ofitsialnoy statistiki. [The analysis of uro-nephrologic morbidity and mortality in Russian Federation during the period of 2002-2014 according to the official statistics]. *Экспериментальная и клиническая урология* 2016; (3):4-13. (In Russian)
5. Kostin A.A., Asratov A.T., Kulchenko N.G., Tolkaev A.O. Prognozirovanie razvitiya raka predstatelnoy zhelezy s pomoshchyu obschih modeley diskriminantnogo analiza. [Prediction of prostate cancer by the general discriminant analysis models]. *Vestnik Rossiyskogo universiteta družby narodov. Seriya: Meditsina* 2015;(3):67-74. (In Russian)
6. Apolikhin O.I., Sivkov A.V., Kudryavtsev Yu.V., Kiselev V.I., Oschepkov V.N., Keshishev N.G., i dr. Primenenie indol-3-karbinola i epigallokatehin-3-gallata pri prostaticheskoy intraepiteli-alnoy neoplazii dlya profilaktiki raka predstatelnoy zhelezy. [The use of indole-3-carbinol and epi-gallocatechin-3-gallate in prostatic intraepithelial neoplasia for the prevention of prostate cancer]. *Эффективная фармакотерапия в урологии* 2009;(3):2-6. (In Russian)
7. Kiselev V.I., Drukh V.M., Muzyzhnek E.L., Kuznetsov I.N., Andrianova E.A., Baranovskiy P.M. Effektivnost primeneniya preparata Infemin u patsientov s PIN nizkoy stepeni s soputstvuyushey dobrokachestvennoy giperplaziej predstatel'noi zhelezy. *Экспериментальная и клиническая урология* 2015;3:55-60. (In Russian)

# Индигалплюс – простатит минус!



Индигалплюс № RU.77-99.88.003.Е.00402.109.16 от 14.09.2016 г. ТУ 9197-004-7937660-15 от 01.04.2015 г.  
Реклама. Информации для специалистов здравоохранения

## Индигалплюс в комплексной терапии хронического простатита способствует<sup>1,2</sup>:

- Уменьшению боли и нарушений мочеиспускания
- Санации секрета простаты
- Сохранению сексуальной функции
- Улучшению качества жизни пациентов

1. Коган М.И., Кульчавеня Е.В., Каприн А.Д., Новиков А.И., Крупин В.Н. Эффективность препарата Индигалплюс у пациентов с хроническим простатитом. // Экспериментальная и клиническая урология. 2016. №3.  
2. Неймарк А.И., Неймарк Б.А., Ноздрачев Н.А. Экспериментальная и клиническая урология. 2015. №4. с. 74-76.

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

БАД, НЕ ЯВЛЯЕТСЯ ЛЕКАРСТВОМ. ПЕРЕД ПРИМЕНЕНИЕМ ПРОКОНСУЛЬТИРУЙТЕСЬ СО СПЕЦИАЛИСТОМ

# Выбор метода и длительности дренирования чашечно-лоханочной системы почки после эндоуретеротомии у пациентов с ранее установленным нефростомическим дренажом и без такового

Д.Ю. Чернышева<sup>1,2</sup>, С.В. Попов<sup>1,2</sup>, И.Н. Орлов<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Городской центр эндоскопической урологии и новых технологий, Клиническая больница Святителя Луки, Санкт-Петербург

<sup>2</sup>Санкт-Петербургский Государственный университет, Медицинский факультет, кафедра госпитальной хирургии. Санкт-Петербург

## Сведения об авторах:

Чернышева Д.Ю. – врач-уролог Городского центра эндоскопической урологии и новых технологий, e-mail: daria.chern@gmail.com

Chernysheva D.Y. – urologist of City Center of Endourology and New Technologies, Saint-Petersburg, e-mail: daria.chern@gmail.com

Попов С.В. – д.м.н., главный врач СПбГБУЗ Клиническая больница Святителя Луки, руководитель Городского центра эндоскопической урологии и новых технологий, e-mail: doc.popov@gmail.com

Popov S.V. – Dr.Sc., chief of City Center of Endourology and New Technologies, Saint-Petersburg, e-mail: doc.popov@gmail.com

Орлов И.Н. – к.м.н., заведующий отделением урологии №1 Городского центра эндоскопической урологии и новых технологий, e-mail: doc.orlov@gmail.com

Orlov I.N. – PhD, chief of the 1st urology department at of City Center of Endourology and New Technologies, Saint-Petersburg, e-mail: doc.orlov@gmail.com

Стриктура мочеточника – это уменьшение просвета мочеточника различного генеза, характеризующееся явлениями функциональной обструкции верхних мочевыводящих путей (ВМП). На сегодняшний день, большинство авторов оценивают эффективность эндоскопического рассечения сужений мочеточников на уровне 78-89% [1,2]. Основными преимуществами эндоуретеротомии являются меньшая инвазивность, более низкие летальность и длительность госпитализации, более быстрое восстановление пациента по сравнению с открытыми или эндовидеохирургическими пластиками мочеточника [3-6].

Стриктуры мочеточников на начальном этапе формирования морфологических изменений стенки мочеточника часто протекают бессимптомно, что может приводить к несвоевременной диагностике изменений со стороны ВМП. Будучи не выявленным, сужение мочеточника в большинстве случаев приводит к развитию ипсилатеральной гидронефротической трансформации, истончению паренхимы и снижению

почечной функции [7]. У многих пациентов, страдающих данной патологией, одним из этапов лечения является установка нефростомического дренажа для восстановления пассажа мочи и снятия избыточного гидростатического давления.

Некоторым пациентам (около 30%) производят эндоуретеротомию с функционирующим нефростомическим дренажом [8]. В тоже время обязательным финальным этапом эндоскопического рассечения сужения мочеточника является установка мочеточникового стента, который не только выполняет роль каркаса для регенерации тканей мочеточника, но и дренирует ВМП. Таким образом, в послеоперационном периоде встает вопрос выбора метода дренирования ВМП (стент или нефростомический дренаж?) и его длительности.

До сих пор не определена оптимальная длительность нахождения стента в мочеточнике после эндоуретеротомии. С одной стороны, стент должен выполнять роль «каркаса», на котором происходит заживление тканей мочеточника – т.е. желательным является его дли-

тельное нахождение в органе. В исследовании Р.В. Салюкова рекомендованным является срок стентирования мочеточника после его реканализации не менее 8 недель, в то время как в более современных работах А.Г. Мартова и соавт. рутинная длительность стентирования мочеточника составляет 4-6 недель [9-11]. С другой стороны, стент является инородным телом, поддерживающим воспалительный процесс. По мнению некоторых исследователей – полное восстановление тканей мочеточника длится 7 недель. Однако было выявлено, что как только достигается полная регенерацию эпителия, мочеточниковый стент перестает играть роль «помощника» и запускает каскад воспалительного ответа организма, приводящий к усиленному делению фибробластов [12].

Сниженный пассаж мочи через зону хирургического вмешательства может способствовать неправильной эпителизации места инцизии и приводить к усиленному росту фибробластов. Так, М.Е. Jabbour выявил, что у пациентов со сниженной функций ипсилатеральной почки, у ко-

торых результаты эндоуретеротомии были не удовлетворительны, наблюдается снижение уровней TGF- $\beta$  – цитокина, стимулирующего пролиферацию мезенхимальных клеток, регенерацию гладкой мускулатуры и заживление ран [13].

Однако не только сниженная функция ипсилатеральной почки может приводить к снижению пассажа мочи через зону инцизии стриктуры. Нефростомический дренаж, особенно установленный через нижнюю группу чашечек, снижает отток мочи по ВМП в мочевой пузырь. До настоящего времени не существует исследований, посвященных срокам перекрытия и удаления уже имеющегося нефростомического дренажа после выполнения эндоуретеротомии.

На данный момент в России и за рубежом не существует клинических рекомендаций, регламентирующих вид и длительность послеоперационного дренирования почки после выполненной эндоуретеротомии.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Целью данной работы явилось изучение влияния метода и длительности дренирования ВМП после эндоуретеротомии с применением различного вида энергии. В основу исследования положен проспективный анализ эндоскопического лечения 148 пациентов с неотяженными доброкачественными стриктурами мочеточника в период с 2007 по 2016 гг. в СПб ГБУЗ Клиническая больница Святителя Луки. 67 жен-

щин (45,3%) и 81 мужчины (54,7%) были включены в исследование, медиана возраста больных составила 48 (34;60) лет.

У всех пациентов по данным инструментальных обследований (ультразвуковое исследование почек, внутривенная урография или КТ органов брюшинного пространства с внутривенным контрастированием) отмечалось наличие гидронефроза различной степени, согласно классификации постнатального гидронефроза Society of Fetal Ultrasound (2010).

Результаты предоперационного обследования пациентов представлены по группам и отражены в таблице 1.

Обращает на себя внимание тот факт, что наиболее часто возникновение сужения мочеточника было

Таблица 1. Результаты предоперационного обследования

Показатели	Группа «1»	Группа «2»	Группа «3»	Группа «4»
Возраст, лет Me (Q25;Q75)	53 (40;60)	45 (33;55)	53 (40;62)	37 (39;57)
Пол, отношение муж/жен	35/34	23/16	13/8	10/9
<b>Анамнез</b>				
Наличие МКБ, чел. (%)	55 (79,7)	27 (69,2)	15 (71,4)	8 (42,1)
Длительность МКБ, лет Me (Q25;Q75)	5 (2;8)	6 (0;9)	6 (0;10)	0 (0;7)
Наличие пиелонефрита, чел. (%)	25 (36,2)	14 (36,9)	13 (61,9)	10 (52,6)
Длительность пиелонефрита, лет Me (Q25;Q75)	0 (0;6)	0 (0;7)	2 (0;5)	1 (0;4)
Самостоятельное отхождение камней, чел.	26 (37,7)	16 (41,0)	7 (33,3)	3 (15,8)
Камень, чел. (%)	47 (68,1)	16 (41,0)	8 (38,1)	2 (10,5)
Эндоскопические вмешательства, чел. (%)	27 (39,1)	12 (30,8)	11 (52,4)	9 (47,4)
Протяженность стриктуры, мм. Me (Q25;Q75)	10 (6;14)	11 (6;14)	11 (7;14)	13 (7;19)
<b>Локализация стриктуры, кол-во пациентов (%)</b>				
Левый/правый мочеточник	39/30	18/21	10/11	10/9
Пиело-уретеральный сегмент	9 (13,0)	12 (30,8)	1 (4,8)	4 (21,1)
Верхняя треть мочеточника	12 (17,4)	7 (17,9)	4 (19,0)	2 (10,5)
Средняя треть мочеточника	4 (5,8)	5 (12,8)	4 (19,0)	2 (10,5)
Нижняя треть мочеточника	44 (63,8)	15 (38,5)	12 (57,1)	11 (57,9)
<b>Этиология стриктуры, кол-во пациентов (%)</b>				
Врожденная	8 (11,6)	12 (30,8)	-	4 (21,1)
Воспалительная	30 (43,5)	12 (30,8)	7 (33,3)	3 (14,3)
Ятрогенная	28 (40,6)	14 (35,9)	13 (61,9)	9 (47,4)
Лучевая	2 (2,9)	1 (2,6)	1 (4,8)	1 (5,3)
Идиопатическая	1 (1,4)	-	-	2 (10,5)
<b>Сопутствующие заболевания, кол-во пациентов (%)</b>				
Сердечно-сосудистые заболевания	30 (43,5)	15 (38,5)	13 (61,9)	6 (31,6)
Сахарный диабет	23 (33,3)	7 (17,9)	11 (52,4)	3 (14,3)
Наличие келоидных рубцов	13 (18,8)	11 (28,2)	5 (23,8)	7 (36,8)
<b>Гидронефроз до операции, кол-во пациентов (%)</b>				
1 степень	25 (36,2)	14 (35,9)	6 (28,6)	2 (10,5)
2 степень	37 (53,6)	19 (48,7)	10 (47,6)	15 (78,9)
3 степень	7 (10,1)	6 (15,4)	5 (23,8)	2 (10,5)

связано с хроническими воспалительными заболеваниями ВМП (35,1%) и врачебными воздействиями (43,2%).

Пациентам, поступившие в стационар с клинической картиной выраженного воспалительного процесса в верхних мочевыводящих путях (14 человек), предварительно производилось восстановление адекватного пассажа мочи путем выполнения ипсилатеральной перкутанной нефростомии. Последующие вмешательства выполнялись после купирования воспалительного процесса, но не ранее, чем через 21 день после нефростомии.

Пациенты, не имевшие на момент выполнения оперативного вмешательства нефростомического дренажа, были включены в группу "А". У 40 пациентов (27,0%) на момент выполнения эндоскопического рассечения стриктуры мочеточника имелся ипсилатеральный нефростомический дренаж с медианой срока нахождения 3 (2;8) месяца. Данные пациенты были включены в группу "Б".

Группы «А» и «Б» не имели достоверных различий в возрастном и гендерном составе, особенностях

анамнеза пациентов (заболевания мочекаменной болезнью, хроническим пиелонефритом), протяженности, локализации и этиологии стриктур мочеточников, степени гидронефротической трансформации почки.

В завершении оперативного вмешательства всем пациентам устанавливался мочеточниковый стент. Было установлено 58 (39,1%) эндопиелотомических стентов и 90 (60,8%) JJ-стентов. Размер и вид стента выбирались интраоперационно в зависимости от анатомических особенностей пациента,

локализации зоны хирургического интереса и наличия расходного материала на момент выполнения процедуры.

Группы «А» и «Б» имели по 2 подгруппы в зависимости от вида использованного мочеточникового стента. Дизайн исследования представлен на рисунке 1.

Все пациенты были прооперированы: производилось эндоскопическое рассечение суженного участка мочеточника с использованием различных методов – эндоскопического ножа/ножниц, электроножа, лазерного волокна (табл. 2).

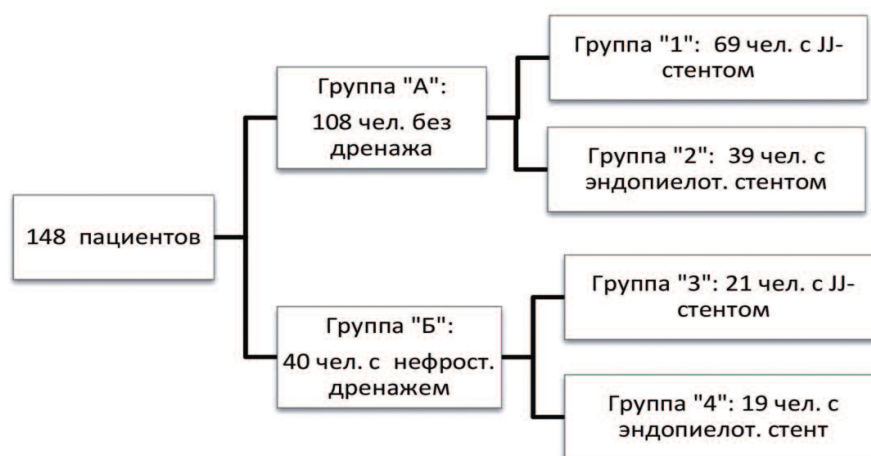


Рис. 1. Дизайн исследования

Таблица 2. Методики оперативного вмешательства в группах

	Группа «1»	Группа «2»	Группа «3»	Группа «4»
<b>Вид эндуретеротомии, кол-во пациентов (%)</b>				
«Холодный нож»	30 (43,5)	12 (30,8)	12 (57,1)	3 (14,3)
Лазерная	21 (30,4)	11 (28,2)	1 (4,8)	10 (52,6)
Электрическая	18 (36,1)	27 (41,0)	8 (38,1)	6 (31,6)

Таблица 3. Ближайшие и отдаленные результаты оперативного лечения

	Группа «1»	Группа «2»	Группа «3»	Группа «4»
Период наблюдения, мес. Me (Q25;Q75)	18 (12;26)	18 (10;22)	16 (10;18)	18 (10;23)
Период стентирования, нед. Me (Q25;Q75)	6 (6;8)	7 (6;8)	8 (7;8)	7 (6;8)
<b>Гидронефроз через 3 дня после операции, кол-во пациентов (%)</b>				
0 степень	26 (37,7)	14 (35,9)	5 (23,8)	5 (26,3)
1 степень	29 (42,0)	19 (48,7)	11 (52,4)	7 (36,8)
2 степень	14 (20,3)	6 (15,4)	5 (23,8)	6 (31,6)
3 степень	-	-	-	1 (5,3)
<b>Гидронефроз перед удалением стента, кол-во пациентов (%)</b>				
0 степень	47 (68,1)	30 (76,9)	14 (66,7)	9 (47,4)
1 степень	18 (26,1)	8 (20,5)	7 (33,3)	8 (42,1)
2 степень	4 (5,8)	1 (2,6)	-	2 (10,5)
Нефростома перекрыта через, дней Me (Q25;Q75)	n/a	n/a	5(3;6)	4(1;5)
Рецидив, кол-во чел. (%)	14 (20,3)	7 (17,9)	9 (42,9)	7 (36,8)



## РЕЗУЛЬТАТЫ

Сроки удаления мочеточникового стента определялись индивидуально и зависели от интраоперационной картины, сопутствующих заболеваний и, иногда, возможностей пациента.

Эффективность эндоуретеротомии оценивались не ранее, чем через 4 недели после удаления мочеточникового стента. Результаты разделяли по двухуровневой системе: «удовлетворительный» или «неудовлетворительный». «Удовлетворительным» считался результат, когда на момент опроса пациент не предъявлял жалоб, типичных для заболеваний ВМП и почек со стороны операции, и отсутствовали данные о рецидиве стриктуры по результатам УЗИ и внутривенной урографии: определялась полная проходимость мочеточника для контрастного вещества, значительное сокращение полостей почки и мочеточника, отсутствие отрицательных изменений со стороны паренхимы почки.

Неудовлетворительный результат признавался при возникновении стриктуры мочеточника в течение всего периода наблюдения.

Ближайшие и отдаленные результаты оперативного лечения отражены в таблице 3.

Общая эффективность эндоскопических методов коррекции непротяженных стриктур мочеточников составила 75%. У пациентов, не имевших нефростомического дренажа, рецидив стриктуры мочеточника произошел в 21 случае (19,4%). У тех пациентов, кто перенес оперативное вмешательство с ранее установленным нефростомическим дренажом, эффективность лечения была ниже: рецидив произошел у 16 человек, что составило 40% от всех пациентов групп «3» и «4».

Отдаленный результат эндоскопического лечения непротяженных стриктур мочеточников достоверно не отличался у пациентов в различных группах ( $p>0,05$ ). Однако, выявлена статистическая тенденция ( $p=0,09$ ) к развитию рецидива у тех пациентов, кто имел нефростомический дренаж и кому был впоследствии установлен JJ-стент.

73 (49,3%) пациента помимо стриктуры имели конкремент мочеточника. У 17 (23,8%) из них в отдаленном периоде развился рецидив сужения мочеточника, что оказалось меньше, чем в группе пациентов, не имевших конкремента мочеточника (26,6%), однако различия не было статистически достоверным ( $p>0,05$ ). Таким образом, очевидно, что наличие конкремента мочеточника не является фактором, способствующим развитию рецидива сужения мочеточника в различных группах больных.

У пациентов с безрецидивным течением послеоперационного периода длительность стентирования мочеточника составила  $6,9 \pm 1,5$  недель, в то время как у пациентов, имеющих рецидив заболевания, стент находился  $7,0 \pm 1,1$  недель ( $p>0,05$ ).

Срок перекрытия нефростомического дренажа достоверно отличался у пациентов, перенесших рецидив сужения мочеточника и с безрецидивным характером течения послеоперационного периода. Зависимость эффективности эндоуретеротомии от сроков пережатия нефростомического дренажа приведена на рисунке 2, из которого видно, что средний срок пережатия нефростомического дренажа составил 6 суток у пациентов, с рецидивом стриктуры мочеточника в отдаленном периоде, что оказалось достоверно

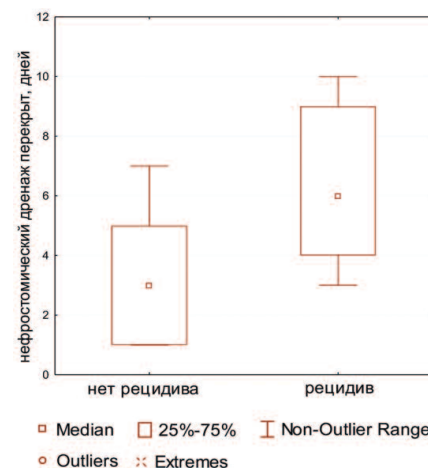


Рис.2. Зависимость эффективности эндоуретеротомии от сроков пережатия нефростомического дренажа

больше, чем у пациентов с эффективной эндоуретеротомией ( $p<0,05$ ).

Проведен анализ причин повторного стриктурообразования во всех случаях. Факторы, имеющие достоверное отличие у пациентов с различной эффективностью уретеротомии, приведены в таблице 4, к ним относятся: наличие нефростомического дренажа, пережатие нефростомического дренажа позднее 3-х дней, гидронефроз 3-й степени на 3 сутки и 2-й степени перед удалением стента.

## ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ И ВЫВОДЫ

По нашим данным общая эффективность эндоуретеротомии составила 75%, что в целом соотносится с диапазоном значений эффективности методики, полученным в работах зарубежных коллег [2,4,12,14,15,16].

По результатам нашей работы, вид и размер мочеточникового стента не оказывает значимого влияния на результат эндоуретеротомии. Аналогичные данные были получены в нескольких проспективных экспериментальных исследованиях, выполненных на минипигах [17]. S. Razdan и соавторы с успехом используют одномоментную установку двух JJ-стентов, что позволяет улучшить шансы на успешное лечение даже пациентов «группы высокого риска рецидива» [12].

Таблица 4. Анализ факторов, влияющих на развитие рецидива стриктуры мочеточника

Прогностический фактор	ОР рецидива	P
Наличие нефростомического дренажа	2,8	<0,05
Пережатие нефростомического дренажа после 3-х дней	4,4	<0,05
Гидронефроз на 3-ие сутки: 3 ст. против 0 ст.	6,5	<0,05
Гидронефроз перед удалением стента: 2 ст. против 0 ст.	44,0	<0,05

\* ОР – относительный риск

По нашим данным длительность стентирования мочеточника не может быть признана фактором, оказывающим влияние на результаты эндоретеротомии. Диапазон длительности стентирования мочеточника составил 6-8 недель. Но даже в таких пределах мы не обнаружили статистически значимых различий в результатах лечения. Именно срок 6 недель рекомендуют большинство зарубежных коллег [17]. Однако некоторые авторы, основываясь на результатах экспериментальных работ на животных, утверждают, что достаточный срок для успешного восстановления мочеточника после эндоретеротомии составляет от 1 до 3 недель [18,19].

В нашем исследовании были выявлены статистически значимые различия в эффективности эндоретеротомии в зависимости наличия или отсутствия у пациента перед операцией ранее установленного нефростомического дренажа. Так пациенты, перенесшие чрезкожное дренирование полостной системы до операции, имели достоверно более плохие результаты конечного лечения. В российской и зарубежной литературе отсутствуют данные о влиянии неф-

ростомического дренажа на результаты эндоретеротомии.

Безусловно, полученные нами данным требуют проверки на большей выборке пациентов, и при подтверждении результатов исследования можно будет сделать вывод о нецелесообразности установки нефростомического дренажа в случае невыраженного гидронефроза, в рамках часто негласно принятой «подготовки к оперативному лечению».

Кроме того, в нашей работе было выявлено, что «раннее» (в течение 3-х суток после эндоретеротомии) перекрытие нефростомического дренажа оказывает протективное воздействие и улучшает результаты эндоретеротомии (OR=4,4,  $p<0,05$ ). Подобные зависимости еще не были описаны в литературе и требуют дальнейшего изучения. Отмеченная зависимость связана с имеющимися данными о негативном влиянии снижения почечной функции на результаты эндоретеротомии [20-22]. Вероятно, нормальный пассаж мочи через зону рассечения мочеточника необходим для правильного формирования эпителия и сдерживания роста фибробластов.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Эндоскопическая коррекция непротяженных стриктур мочеточников достаточно эффективна при меньшей инвазивности и затратности по сравнению с открытой и лапароскопической реконструкциями мочеточника.

В работе показано, что вид внутрипросветного стента и длительность стентирования мочеточника не оказывают влияния на вероятность развития рецидива стриктуры. Однако наличие нефростомического дренажа признано фактором неблагоприятного прогноза в оценке отдаленных результатов эндоретеротомии. Кроме того, выявлено что перекрытие имеющегося нефростомического дренажа в течение первых трех суток после операционного вмешательства повышает эффективность эндоретеротомии в отдаленной перспективе. Необходим дальнейший научный поиск факторов, которые могут оказывать влияние на успех эндоретеротомии, что в последствие приведет к повышению эффективности методики в целом. ■

**Ключевые слова:** стриктура мочеточника, эндоретеротомия, нефростомический дренаж.

**Key words:** ureteral stricture, endoureterotomy, nephrostomy drainage.

### Резюме:

**Цель работы.** На данный момент в России и за рубежом не существует клинических рекомендаций, регламентирующих вид и длительность послеоперационного дренирования почки после выполненной эндоретеротомии. Целью данной работы явилось изучение влияния метода и длительности дренирования чашечно-лоханочной системы почки после эндоретеротомии с применением различного вида энергии.

**Материалы и методы.** В основу исследования положен проспективный анализ эндоскопического лечения 148 пациентов с непротяженными стриктурами мочеточников в период с 2007 по 2016 гг. в СПб ГБУЗ Клиническая больница Святителя Луки. Медиана возраста которых составила 48 (34;60) лет. В зависимости от наличия или отсутствия нефростомического дренажа и вида установленного стента все пациенты были разделены на 4 группы. Отдаленный результат оценивался через 1 год после вмешательства при отсутствии клиники рецидива стриктуры или ранее, если манифестировали признаки повторного сужения мочеточника.

### Summary:

**Choice of the method and duration of drainage of the calyx-pelvis kidney system after endoureterotomy in patients with and without previously established nephrostomy drainage**

*D. Yu. Chernysheva, S. V. Popov, I. N. Orlov*

**Introduction.** there is lack of specific guidelines regarding the choice of ureteral stent type and duration of postoperative renal drainage after endoureterotomy. Aim of our study is to examine the influence of calyceal drainage type and duration after endoureterotomy.

**Material and methods.** 148 patients with ureteral strictures underwent endoureterotomy in the St. Luca's City Hospital from 2007 till 2016. Median age was 48 (34;60) years. Patients were divided into 4 groups based on the presence of

**Результаты.** общая эффективность эндоуретеротомии составила 75%. У пациентов, не имевших нефростомического дренажа, рецидив стриктуры мочеточника произошел в 21 случае (19,4%); у имевших дренаж - в 16 случаях (40,0%) ( $p < 0,05$ ). У пациентов с безрецидивным течением послеоперационного периода длительность стентирования составила  $6,9 \pm 1,5$  недель, в то время как у пациентов, перенесших рецидив заболевания, стент находился  $7,0 \pm 1,1$  неделю ( $p > 0,05$ ). Перекрытие нефростомического дренажа в течение 3-х суток после эндоуретеротомии оказывает протективное воздействие против развития рецидива сужения мочеточника и улучшает результаты эндоуретеротомии (OR=4,4,  $p < 0,05$ ).

**Выводы.** Вид мочеточникового стента не оказывает влияния на результаты эндоуретеротомии и может быть выбран согласно предпочтениям хирурга или наличию расходных материалов. Имеющийся нефростомический дренаж должен быть перекрыт в течение первых 3-х суток после вмешательства для достижения лучших результатов эндоуретеротомии.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

nephrostomy tube and the type of ureteral stent. The result was evaluated within a year or earlier if the stricture relapse happened.

**Results.** The general efficiency of endoureterotomy was 75%. The relapse occurred in 16 patients (40.0%), who had a nephrostomy tube, and in 21 tube-free patients (19.4%) ( $p < 0.05$ ). The stent duration was  $6.9 \pm 1.5$  weeks in relapse-free patients whereas for stricture relapse patients the stenting period was  $7.0 \pm 1.1$  week ( $p > 0.05$ ). Clamping the nephrostomy tube within 3 days after the surgery reduces the stricture relapse risk (OR= 4,4,  $p < 0.05$ ).

**Conclusion:** neither ureteral stent type nor the stent duration influence the endoureterotomy results. The nephrostomy tube should be clamped in 3 days after the surgery to achieve better endoureterotomy results.

Authors declare lack of the possible conflicts of interests.

## ЛИТЕРАТУРА

- Goldfischer ER, Gerber GS. Endoscopic Management of Ureteral Strictures. *The Journal of Urology*. 1997; 157 (3): 770–75. doi:10.1016/S0022-5347(01)65037-7.
- Corcoran AT, Smaldone MC, Ricchiuti DD, Averch TD. Management of Benign Ureteral Strictures in the Endoscopic Era. *J Endourol*. 2009; 23 (11): 1909–12. doi:10.1089/end.2008.0453.
- Richter F, Irwin RJ, Watson RA, Lang EK. Endourologic Management of Benign Ureteral Strictures with and without Compromised Vascular Supply. *Urology* 2000; 55 (5): 652–56. doi:10.1016/S0090-4295(00)00484-2.
- Meretyk S, Albala DM, Clayman RV, Denstedt JD, Kavoussi LR. Endoureterotomy for Treatment of Ureteral Strictures. *J Urol*. 1992; 147 (6): 1502–6. doi.org/10.1016/s0022-5347(17)37608-5
- Fasihuddin Q, Abel F, Hasan AT, Shimali M. Effectiveness of Endoscopic and Open Surgical Management in Benign Ureteral Strictures. *J Pakistan Med Associ*. 2001; 51 (10): 351–53
- Kachrilas S, Bourdoumis A, Karaolides T, Nikitopoulou S, Papadopoulos G, Buchholz N et al. Current Status of Minimally Invasive Endoscopic Management of Ureteric Strictures. *Thera Adv in Urology* 2013; 5 (6). SAGE Publications: 354–65. doi:10.1177/1756287213505671.
- Wein AJ, Kavoussi LR, Partin AW, Peters CA. Campbell-Walsh Urology. 11 ed. Elsevier Health Sciences. 2016.
- Anastasescu R, Merrot T, Chaumoitre K, Panuel M, Alessandrini P. Antegrade Percutaneous Balloon Dilation of Ureteral Strictures after Failed Pelviureteric or Ureterovesical Reimplantation in Children. *Urology* 2011; 77(6): 1444–49. doi:10.1016/j.urology.2010.10.052.
- Салюков Р.В. Рентгеноэндоскопическая Диагностика И Лечение Облитераций Мочеточников И Лоханочно-Мочеточникового Сегмента. Автореф. канд. мед. наук. Москва, 2002. URL: <https://dlib.rsl.ru/viewer/01000346232?page=1> Ссылка активна на 28.03.2018
- Мартов А.Г., Корниенко С.И. Малоинвазивный способ лечения стриктур верхних мочевых путей. *Кубанский Научный Медицинский Вестник*. 2010; 8: 126–33.
- Мартов А.Г., Ергаков Д.В., Андронов А.С., Дутов С.В. Малоинвазивное Лечение Стрик-
- тур Верхних Мочевых Путей. *Хирургия. Журнал Им. Н.И. Пирогова*. 2014;12: 46–55.
- Razdan S, Silberstein IK, Bagley DH. Ureteroscopic Endoureterotomy. *BJU Inter*. 2005;95: 94–101. doi:10.1111/j.1464-410X.2005.05207.x.
- Jabbour ME, Goldfischer ER, Anderson AE, Smith AD, and Kushner L. Endopyelotomy Failure Is Associated with Reduced Transforming Growth Factor-Beta. *J Urol*. 1998; 160 (6): 1991–94. doi:10.1097/00005392-199812010-00012
- Hibi H, Ohori T, Taki T, Yamada Y, Honda N. Long-Term Results of Endoureterotomy Using a Holmium Laser. *International J Urol*. 2007; 14 (9): 872–74. doi:10.1111/j.1442-2042.2007.01835.x.
- Lane BR., Singh D, Meraney A, Strem SB. Novel Endourologic Applications for Holmium Laser. *Urology*. 2005; 65 (5): 991–93. doi:10.1016/j.urology.2005.01.050.
- Lojanapiwat B, Soonthonpun S, Wudhikarn S. Endoscopic Treatment of Benign Ureteral Strictures. *Asian J Surgery* 2002; 25 (2): 130–33. doi:10.1016/S1015-9584(09)60160-3.
- Shah O, Marien T. Ureteral and Ureteroenteric Strictures. In *Ureterscopy*. Totowa (NJ): Humana Press; 2013.
- Kerbl K, Chandhoke PS, Figenshau RS, Stone AM, Clayman RV. Effect of Stent Duration on Ureteral Healing Following Endoureterotomy in an Animal Model. *J Urol*. 1993; 150 (4): 1302–5. doi: 10.1016/s0022-5347(17)35765-8
- Soria F, Sánchez FM, Sun F, Ezquerro J, Durán E, Usón J. Comparative Study of Ureteral Stents Following Endoureterotomy in the Porcine Model: 3 vs 6 Weeks and 7F vs 14F. *Cardio-Vascul Interv Radiol*. 2003; 28 (6): 773–78. doi:10.1007/s00270-004-0266-3.
- Gnessin E, Yossepowitch O, Holland R, Livne PM, Lifshitz DA. Holmium Laser Endoureterotomy for Benign Ureteral Stricture: A Single Center Experience. *J Urol*. 2009; 182 (6): 2775–79. doi:10.1016/j.juro.2009.08.051.
- Erdogru T, Kutlu O, Koksall T, Danisman A, Usta ME, Kukul E, Baykara M. Endoscopic Treatment of Ureteric Strictures: Acucise, Cold-Knife Endoureterotomy and Wall Stents as a Salvage Approach. *Urologia Internat*. 2005; 74 (2): 140–46. doi:10.1159/000083285.
- Lane BR, Desai MM, Hegarty NJ, Strem SB. Long-Term Efficacy of Holmium Laser Endoureterotomy for Benign Ureteral Strictures. *Urology* 2006; 67 (5): 894–97. doi:10.1016/j.urology.2005.11.012.

## REFERENCES (12)

- Salyukov RV. Rentgenoendoskopicheskaya Diagnostika I Lechenie Obliteratsiy Mochetochnikov I Lohanочно-Mochetochnikovogo Segmenta [Roentgen-endoscopic diagnostics and treatment of ureteral and UPJ obstructions]. Dissertation aftoref. Available at: <https://dlib.rsl.ru/viewer/01000346232?page=1> Accessed 28.03.2018 (in Russian)
- Martov AG, Kornienko SI. Maloinvazivnyy sposob lecheniya striktur verhnih mochevyih putey [Mini-invasive treatment of upper urinary tract strictures]. *Kubanskiy Nauchnyy Meditsinskiy Vestnik*. 2010; 8: 126–33.: <https://cyberleninka.ru/article/n/maloinvazivnyy-sposob-lecheniya-striktur-verhnih-mochevyih-putey>. Accessed at 28.03.2018 (in Russian)
- Martov AG, Ergakov D.V., Andronov A.S., Dutov S.V. Maloinvazivnoe Lechenie Striktur Verhnih Mochevyih Putey [Mini-invasive upper urinary tract strictures management]. *Hirurgiya. Zhurnal Im. N.I. Pirogova*. 2014;12: 46–55 (in Russian)

# Мочекаменная болезнь и метаболический синдром. Патофизиология камнеобразования

**Н.К. Гаджиев<sup>1</sup>, В.А. Малхасян<sup>2</sup>, Д.В. Мазуренко<sup>3</sup>, М.А. Гусейнов<sup>4</sup>, Н.С. Тагиров<sup>5</sup>**

<sup>1</sup> ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский Государственный Медицинский Университет имени академика И. П. Павлова»; 197022, Российская Федерация, г. Санкт-Петербург

<sup>2</sup> Кафедра урологии ФГБОУ ВО «Московский государственный медикостоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России

<sup>3</sup> Урологическая клиника Европейского медицинского центра, Москва

<sup>4</sup> Институт последипломного профессионального образования ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России, кафедра урологии и андрологии, Москва

<sup>5</sup> СПб ГБУЗ «Городская больница святой преподобномученицы Елизаветы», Санкт-Петербург

## Сведения об авторах:

Гаджиев Н.К. – к.м.н., руководитель отделения дистанционной литотрипсии и эндовидеохирургии НИЦ Урологии Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П. Павлова E-mail: nariman.gadjiev@gmail.com

Gadjiev N. K. – PhD, urologist, head of endourological department of Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Russia, e-mail: nariman.gadjiev@gmail.com

Малхасян В.А. – к.м.н., ассистент кафедры урологии ФГБОУ ВО МГМСУ им. А.И. Евдокимова Минздрава России, e-mail: vigenmalkhasyan@gmail.com

Malkhasyan V.A. – PhD, assistant of Urology cathedra of Moscow State University of Medicine and Dentistry named after A.I. Evdokimov, e-mail: vigenmalkhasyan@gmail.com

Мазуренко Д.А. – к.м.н., заместитель руководителя. Европейский медицинский центр ЕМС, урологическая клиника, e-mail: d.a.mazurenko@gmail.com

Mazurenko D.A. – PhD, urologist, vice director of urologic clinic. EMC. e-mail: d.a.mazurenko@gmail.com

Гусейнов М.А. – врач-уролог, аспирант кафедры урологии и андрологии института последипломного профессионального образования ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России, e-mail: dr.Guseynov@yandex.ru

Guseynov M.A. – urologist, postgraduate student of urology and andrology department of the Institute of Post-Graduate Professional Education Burnasyan FMBC of FMBA of Russia,

e-mail: dr.Guseynov@yandex.ru

Тагиров Н.С. – к.м.н., врач-уролог. СПбГБУЗ «Городская больница святой преподобной мученицы Елизаветы», e-mail: ruslana73nair@mail.ru

Tagirov N.S. – PhD, urologist. St. Petersburg St Elisabeth City Hospital, e-mail: ruslana73nair@mail.ru

**М**очекаменная болезнь (МКБ) является одним из наиболее распространенных заболеваний во всем мире. По данным нескольких популяционных исследований, распространенность мочекаменной болезни в мире составляет 3,5-9,6% [1-4]. При этом имеются существенные различия по этому показателю в различных странах. В странах Европы показатель распространенности колеблется в пределах 5-10%, в США 7-15%, в Канаде – 12%, в арабских странах достигает 20%, а странах Восточного полушария – около 1-5% [2-4].

Эпидемиологические исследования, проводимые в разных странах, отмечают стойкую тенденцию к росту частоты выявления МКБ среди населения. Так, число впервые выявленных случаев МКБ на 100 000 населения возросло в США

с 58,7 (1950-1954 гг.) до 85,1 (2000 г.) [2], в Японии – с 43,7 (1965 г.) до 134 (2005 г.) [5] в России – с 123,3 (2002 г.) до 178 (2013 г.) [6]. В России доля МКБ среди всех урологических заболеваний достигает 40% [7]. В Великобритании за последние 10 лет зарегистрировано возрастание случаев нефролитиаза на 63%, а случаев уретероскопического лечения камней на 127% [8]. Тенденция к росту заболеваемости МКБ наблюдается независимо от пола, возраста и расовой принадлежности [3]. Наряду с ростом заболеваемости МКБ выявляется высокая частота рецидивирования заболевания, достигающая 50-75% в интервале 5-10 лет [8].

Единой концепции патогенеза мочекаменной болезни до сих пор не существует. Развитие заболевания связано с рядом сложных физико-химических процессов, происходящих как в организме в целом,

так и в почке и мочевыводящих путях. В настоящее время уролитиаз рассматривается как мультиэтиологическое заболевание, являющееся следствием нарушения функции мочевой системы, желудочно-кишечного тракта, генетических, гормональных и метаболических расстройств [9]. Хотя в этиологии МКБ значительную роль играют так называемые «немодифицируемые» факторы, такие как половая принадлежность, этнические особенности, географическое расположение, генетические особенности [4], однако, все больший интерес исследователей привлекает значимость «модифицируемых» факторов риска МКБ, таких как ожирение, сахарный диабет и метаболический синдром (МС). Это в значительной степени связано с ростом частоты развития этих состояний в последние годы [10]. В связи с этим многие авторы придают большое значение

МС, свидетельством чего является ряд опубликованных в последние годы обзоров литературы о связи МС и МКБ [11,12]. За последние годы накопились новые научные данные, уточняющие взаимосвязь патогенеза метаболических нарушений и МКБ

### ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ О ВЗАИМОСВЯЗИ МС И МКБ

Под МС понимают совокупность метаболических и функциональных нарушений, в основе которых лежит абдоминальное ожирение и инсулинорезистентность, что проявляется гипергликемией натощак, гипертриглицеридемией, снижением уровня в крови холестерина липопротеидов высокой плотности и эссенциальной артериальной гипертензией [13,14]. Различными экспертными группами (Американской Ассоциацией Кардиологов – АНА, Всемирной Организацией Здравоохранения – ВОЗ, Европейской Группой Изучения Инсулинорезистентности – EGIR, 3-й редакцией Национальной Программы Изучения Холестерина – NCEP ATP III, Международной Федерации Диабета – IDF) предложены критерии диагностики МС, имеющие определенные различия. В соответствии с требованиями ВОЗ для установления диагноза МС необходимо наличие диабета, нарушения толерантности к глюкозе, гипергликемии натощак или инсулинорезистентности дополнительно к 2 или более основным компонентам МС. Согласно рекомендациям EGIR, для установления этого диагноза у больного должна иметься инсулинорезистентность в комбинации с двумя или более другими основными компонентами. Кроме того, имеются различия в количественном определении граничных значений таких параметров, как индекс массы тела, окружность живота, уровень триглицеридов и холестерина липопрот-

теидов низкой плотности и артериальное давление [14].

Распространенность МС в общей популяции довольно высока и по данным разных исследований колеблется от 14 до 39% [15]. В последние годы накоплено достаточно данных, в том числе известных эпидемиологических исследований серии NHANES III (Обследование состояния национального здоровья и питания в США), указывающих на связь МКБ с МС [14,16,17]. Опубликованные результаты исследования состояния здоровья и питания (NHANS III), проведенного в США с 1988 по 1994 гг. и охватившего 8814 мужчин и женщин, продемонстрировали тесную корреляцию между МС и случаями МКБ. Наличие одновременно 4-х и более компонентов МС, диагностированного согласно критериям NCEP, увеличивает риск развития МКБ примерно в 2 раза. Отдельные компоненты МС, такие как абдоминальное ожирение, артериальная гипертензия, гипергликемия и сахарный диабет 2 типа независимо коррелируют с повышенным риском нефролитиаза [18].

Хотя имеются значительные различия в частоте выявления МКБ в разных странах, во всех исследованиях подтверждается существенная роль наличия артериальной гипертензии и метаболических изменений в виде избыточного веса, ожирения, диабета, инсулинорезистентности, дислипидемии и их комбинаций в форме МС. Так, в Иране частота выявления МКБ составила 14,53%. Пациенты с нефролитиазом были моложе, имели более высокие уровни мочевой кислоты и индекса массы тела, чем в общей популяции населения [19]. В Китае при наличии уролитиаза в 1,74 раза чаще выявляется МС. Корреляционный анализ выявил достоверную связь между этими заболеваниями, причем она возрастала при увеличении количества компонентов МС у больных [20]. Мета-анализ англоязычной литературы показал,

что МС чаще ассоциируется с нефролитиазом (фактор риска 1,29). Это связано с одновременным действием двух групп факторов – метаболическими нарушениями, ведущими к развитию инсулинорезистентности и изменениями в составе мочи, способствующим камнеобразованию, вследствие действия особенностей питания, тканевого воспаления и молекулярными нарушениями, влияющими на транспорт метаболитов в мочу [21].

Междисциплинарный комплексный подход к исследованию взаимосвязи МС и МКБ позволил отнести МС не только к факторам риска мочекаменной формы уролитиаза, но и предложить считать МКБ новым компонентом МС [22]. По мнению некоторых авторов выявление камней почек может рассматриваться как почечное проявление МС, а его наличие должно учитываться у больных с так называемым идиопатическим нефролитиазом [17, 23].

Основными метаболическими нарушениями, ведущими к камнеобразованию у больных с МС, считаются абдоминальное ожирение с присущей ему дислипидемией, а также диабет 2-го типа или инсулинорезистентность с развитием гипергликемии и гиперинсулинемии. Другие компоненты МС также повышают риск развития уролитиаза.

Характерным признаком МС является ожирение, которое в последние годы считают важным фактором риска развития МКБ [10,16]. Существует прямая корреляция между заболеваемостью уролитиазом и степенью избыточного веса и ожирения как у мужчин, так и у женщин. Отмечено, что частота МКБ у страдающих ожирением мужчин и женщин выше, чем у лиц с нормальным весом в 1,7 и в 2,2 раза, соответственно [4]. Среди людей с ожирением частота развития уролитиаза возрастает на 75% по сравнению с людьми с нормальным весом [16,24]. Такая же тенденция имеет

место у больных с МС. При этом у них возрастает преимущественно частота образования камней из мочевой кислоты, а также уровень фосфатов и оксалатов в моче [17,21]. У людей с ожирением камни формируются в более раннем возрасте, а после лечения рецидив камнеобразования наступает скорее, чем у больных с нормальным весом [17]. У больных с МС и нефролитиазом проведение перкутанной нефролитотрипсии сопровождается более длительным оперативным вмешательством, связанным с большими размерами камня, более высоким риском развития осложнений, в том числе геморрагических, и увеличением послеоперационного койкодня [25].

E.N. Teilor и соавт. показали, что при наличии диабета 2-го типа вероятность развития МКБ составляет 1,31 у мужчин, 1,38 – у пожилых женщин и 1,68 – у молодых женщин по сравнению с людьми без диабета. В свою очередь риск развития диабета у пациентов с МКБ составляет 1,33 для пожилых женщин, 1,48 – для молодых женщин и 1,49 – для мужчин по сравнению с популяцией людей без нефролитиаза [26]. В исследовании, проведенном Y. Kabeya и соавт. на 2717 японцах, выявлено прогностическое значение развития сниженной толерантности к глюкозе (риск развития камней почек составляет 1,53) и артериальной гипертензии (риск = 1,42) [27].

Наличие нескольких компонентов МС определяет тяжесть метаболических нарушений и связано с частотой развития уролитиаза. Увеличение числа компонентов МС до трех и более (абдоминальное ожирение, артериальная гипертензия, гипертриглицеридемия и/или низкий уровень липопротеидов высокой плотности) приводит к возрастанию риска развития нефролитиаза до 1,48 по сравнению с лицами без этих факторов [27]. У больных, имеющих 4 фактора МС, в 1,8 раза

возрастает риск рецидива МКБ по сравнению с больными не имеющих этих факторов [28]. С увеличением числа факторов МС до 5 риск камнеобразования возрастает в 2 раза [24]. Мета-анализ литературы, проведенный Y. Wong и соавт., также подтвердил, что с увеличением числа факторов МС возрастает риск развития нефролитиаза [14].

### ПАТОФИЗИОЛОГИЯ КАМНЕОБРАЗОВАНИЯ ПРИ МЕТАБОЛИЧЕСКОМ СИНДРОМЕ

Хотя в большинстве случаев у больных с МС выявляют камни, состоящие преимущественно из мочевой кислоты, тем не менее, часты случаи формирования кальций-оксалатного уролитиаза и существенно реже – камней другого состава [21,29]. В связи с этим в данном обзоре мы остановимся преимущественно на анализе литературы, посвященной взаимосвязи МС с уратным и кальций-оксалатным уролитиазом.

Исследовав минеральный состав мочевых камней у 437 больных с различной массой тела, С.А. Голованов и соавт. установили, что больные МКБ с индексом массы тела (ИМТ) более 33,1 кг/м<sup>2</sup> по сравнению с пациентами с нормальными значениями ИМТ имеют очень высокий риск формирования уратных камней (показатель отношения шансов (OR) 6,5;  $p < 0,0001$ ), меньший риск образования фосфатных камней из карбонатапатита (OR 0,252;  $p < 0,0001$ ) и повышенную склонность к формированию струвитных камней (OR 2,84;  $p = 0,056$ ). Это было связано с повышенной суточной экскрецией у этих больных мочевой кислоты (в 1,15 раза,  $p < 0,006$ ), фосфатов (в 1,18 раза,  $p < 0,01$ ), более низким рН мочи ( $p < 0,025$ ) [10].

Исследования патогенеза камнеобразования у больных с МС выявили его особенности для камней разного состава.

### ПАТОГЕНЕЗ ОБРАЗОВАНИЯ МОЧЕКИСЛЫХ КАМНЕЙ

Во всей популяции больных МКБ большинство камней почек являются кальций-содержащими, тогда как камни из мочевой кислоты встречаются лишь в 10-17% случаев, однако, среди пациентов с МС и ожирением частота их выявления возрастает до 63% [10].

По данным S.T. Cho и соавт. МС является независимым фактором риска формирования камней почек из мочевой кислоты. При этом с увеличением числа компонентов МС риск возрастает с 10,2% при наличии 1 компонента до 30,4% при наличии 4 компонентов [29].

В мире имеется значительная вариабельность частоты выявления мочекислых камней с преобладанием в странах Среднего Востока и отдельных странах Европы. При этом показано, что мочекислый нефролитиаз в странах Запада, как правило, сочетается с ожирением, сахарным диабетом и гипертензией, которые являются основными компонентами МС [12].

A. Trinchieri и соавт. по данным анализа литературы изучили распространенность мочекислых камней в 11 странах 5 континентов. Они выявили преобладание (prevalence) мочекислых камней  $> 0,75\%$  в Таиланде, Пакистане, Саудовской Аравии, Иране, ЮАР, США и Австралии, в диапазоне 0,5%-0,75% – в Турции, Израиле, Южной Индии, Испании, Тайване, Германии и Бразилии, а  $< 0,5\%$  – в Тунисе, Китае, Корее, Японии, Карибах, среди чернокожего населения ЮАР и Северной Индии. Они делают вывод, что помимо образа жизни с избыточным потреблением углеводов и насыщенных жирных кислот, важную роль играют географические факторы: в странах с жарким и сухим климатом из-за относительного обезвоживания уменьшается диурез при снижении рН мочи, что способствует развитию мочекислового уролитиаза [30].

Установлено, что среди больных сахарным диабетом 2-го типа, являющегося одним из основных компонентов МС, и нефролитиазом преобладают камни из мочевой кислоты. М. Daudon и соавт. в исследовании на 2464 пациентах показали, что среди больных диабетом 2-го типа мочекислые камни составляют 35,7%, тогда как среди больных без диабета они выявляются лишь в 11% случаев. Поскольку среди больных с мочекислым нефролитиазом в 27,8% случаев выявляется сахарный диабет, а среди больных с другим составом камней – лишь в 6,9%, авторы рекомендуют всем больным с выявленными камнями из мочевой кислоты проводить тест на толерантность к глюкозе [31]. По данным В. Hess и соавт., диабет 2-го типа чаще сопровождается мочекислым уролитиазом (30-40% по сравнению с 5-10% в общей популяции), и, наоборот, среди больных с мочекислыми камнями частота выявления диабета также превышает общий уровень [32]. В исследовании С.У. Рак и соавт. у пациентов с сахарным диабетом 2 типа частота встречаемости уратного нефролитиаза была в 6 раз выше, чем у пациентов из общей популяции [33].

Аналогичная ситуация имеется и у больных с ожирением и нефролитиазом. При этом установлено, что избыточная масса тела и диабет являются независимыми факторами риска развития мочекислового нефролитиаза [31]. Т. Акман и соавт. также показали, что камни почек, состоящие из мочевой кислоты у больных с МС встречаются достоверно чаще, чем у пациентов без этих метаболических расстройств (21,9% и 4,1% соответственно) При этом у больных с МС чаще происходил рецидив камнеобразования (42,9% и 0%, соответственно) [34]. Значимость фактора ожирения подчеркивает тот факт, что нормализацию массы тела у пациентов с уратными камнями следует считать одним из главных

методов действенной профилактики уратного уролитиаза и его рецидивов наряду с другими методами метафилактики [10].

В литературе имеются сообщения о более высокой распространенности таких компонентов МС, как ожирение, СД 2 типа, нарушение толерантности к глюкозе и гипертриглицеридемия у пациентов с мочекислым уролитиазом по сравнению с пациентами, не имеющих камней почек [12]. По данным исследования А. Losito и соавт, артериальная гипертония также была независимым фактором риска формирования мочекислых конкрементов [35]. При этом по данным Е.Н. Taylor и соавт. у пациентов с артериальной гипертонией при увеличении ИМТ повышалась концентрация и экскреция мочевой кислоты. [36]

Считается, что в основе формирования мочекислых камней выделяют три патофизиологических механизма: 1) гиперурикозурию; 2) резко кислую рН мочи; 3) низкий диурез, связанный с недостаточным количеством употребляемой жидкости. При этом высокая кислотность мочи ( $\text{pH} \leq 5,5$ ) считается наиболее важным патогенетическим фактором [12, 37]. Даже в отсутствии гиперурикозурии низкий рН ( $\leq 5,5$ ) может вести к кристаллизации солей мочевой кислоты и образованию камня [38]. Эти же факторы играют роль в камнеобразовании у больных с МС, но они имеют несколько иную значимость, чем у больных МКБ без МС.

Неожиданными результатами явились данные о том, что формирование мочекислых камней не связано с концентрацией мочевой кислоты в моче у всех больных и у больных с МС [38,39]. Более того, ряд исследований показал, что у больных с инсулинорезистентностью клиренс мочевой кислоты оказывается сниженным [12]. Поэтому большее значение в формировании уратных камней при МС придают снижению рН мочи [38,39].

Доказательства того, что именно метаболические нарушения связаны с формированием мочекислых камней представлены Maalouf N.M. и соавт., которые продемонстрировали, что у больных с МС без почечных камней также имеется сниженный рН мочи и степень снижения коррелирует с числом компонентов МС [39].

В этиологии ацидификации мочи у больных с мочекислым уролитиазом основную роль играют 2 фактора – уменьшение экскреции ионов аммония с мочой и увеличение общей экскреции кислот с мочой [38]. Наличие обоих этих факторов продемонстрировано у больных диабетом 2-го типа без нефролитиаза и у пациентов с МС [39]. В исследовании со стандартизированной диетой также показано, что увеличенная суммарная экскреция кислот с мочой у этих больных связана с увеличенной их продукцией, то есть с определенными метаболическими нарушениями. У больных с мочекислым нефролитиазом и у больных диабетом 2 типа, не имеющих камней почек, выявлено увеличение в 1,5 раза экскреции кислот с мочой по сравнению со здоровыми людьми. Предполагают, что это связано с инсулинорезистентностью [12, 38].

N.Abate и соавт. подтвердили связь ацидификации мочи с инсулинорезистентностью. В исследовании на больных с мочекислыми камнями и здоровых добровольцах с введением контролируемых доз инсулина с соответствующей диетой (гиперинсулинемический-эугликемический тест) они выявили снижение рН мочи, уменьшение экскреции ионов аммония и цитратов и увеличение экскреции кислот с мочой у больных с мочекислым нефролитиазом по сравнению с нормой. Таким образом, у этих больных нарушен баланс между экскретируемыми кислотами и ионами аммония, что и вызывает ацидификацию мочи и предрасполагает к

образованию камней из мочевой кислоты. [40]

T.Y. Tran и соавт. у 18 из 30 больных с МС выявили индекс НОМА-IR (глюкоза x инсулин/405) более 5, что являлось признаком инсулинорезистентности. Среди этих больных размер камня был достоверно больше (17,6 мм против 6,3 мм) по сравнению с пациентами без выраженной инсулинорезистентности, а в суточной моче у них выявили более значительную экскрецию кальция (293 по сравнению с 159 мг/сутки), более низкую экскрецию цитратов (454 и 639 мг/сутки) и более низкий рН (5,83 и 6,33, соответственно) [41].

Механизм влияния инсулинорезистентности на ацидификацию мочи может быть связан с тем, что инсулин является стимулятором почечного аммионогенеза, что было показано на различных животных. Соответственно, при инсулинорезистентном состоянии нарушается стимулирующий эффект инсулина в отношении синтеза и экскреции  $\text{NH}_4^+$  [42]. Однако имеется и другое объяснение. В опытах *in vitro* показано, что на эпителии почечных канальцев имеются рецепторы инсулина и через эти рецепторы активируется  $\text{Na}^+/\text{H}^+$ -обменник, что способствует реабсорбции ионов водорода [43]. Избыток инсулина ведет к усилению их захвату эпителиоцитами, где они связываются с аммиаком, образуя ион аммония, который не способен проникать через клеточную мембрану и попадать в просвет почечных канальцев [44].

В то же время по данным ряда авторов инсулинорезистентность является не единственным фактором камнеобразования. Не у всех больных диабетом формируются камни почек, что указывает на наличие других факторов риска. I.A. Bobulescu и соавт. сравнили 3 группы пациентов, сопоставимых по индексу массы тела: без диабета, с мочекислыми камнями почек; с

диабетом без камней почек; без диабета и камней почек и показали, что независимо от наличия диабета у больных с камнями почек выявлялся более низкий рН по сравнению с остальными группами. При этом у больных без диабета и мочекислыми камнями выявили снижение секреции аммония в мочу при нагрузке кислотами по сравнению с пациентами без нефролитиаза как при наличии диабета, так и без него [45].

У больных с диабетом, ожирением и МС в связи с диспропорцией потребления калорий и их утилизации происходит смещение метаболизма в сторону преобладания липогенеза, что может сопровождаться метаболическими изменениями, обозначаемыми термином «липотоксичность». Токсический эффект может быть связан с накоплением неэстерифицированных жирных кислот и их токсических метаболитов, включая ацил-коА, диацилглицерин и церамид [12]. В модельных экспериментах на крысах с ожирением и диабетом показано развитие  $\text{NH}_4^+$  стеатоза почки и его влияние на процесс ацидификации мочи. Повышенный уровень триглицеридов в почке сопровождался сниженной концентрацией  $\text{NH}_4^+$  и рН мочи при повышении концентрации аммиака в мембранах щеточной камеры проксимальных почечных канальцев [46].

В норме моча часто бывает перенасыщена в отношении мочевой кислоты, но ее кристаллизации не происходит, что связано с наличием определенных ингибиторов кристаллизации. Поэтому возможно, что для формирования мочекислых камней недостаточно только выраженной ацидификации мочи, но также необходимо уменьшение действия этих ингибиторов или дополнительное наличие промоуторов кристаллизации. В отличие от кальций-оксалатных камней роль ингибиторов в кристаллообразовании мочевой кислоты четко не доказана.

Однако, в опытах *in vitro* установлено, что наличие определенных молекул препятствует адгезии кристаллов мочевой кислоты на клетках культивируемого почечного эпителия, что подтверждает потенциальное участие микромолекул в ингибировании преципитации мочевой кислоты [47].

Обобщая представленные в этом разделе данные, можно заключить, что ключевыми звеньями патогенеза более частого развития уратного литиаза у больных с МС являются метаболические расстройства углеводного и липидного метаболизма в виде инсулинорезистентности, гипергликемии, сахарного диабета 2 типа и гипертриглицеридемии, причем комбинация этих факторов повышает риск камнеобразования. Их негативное действие реализуется на уровне почечных канальцев, приводя к эффекту «липотоксичности» и повреждению канальцевого эпителия. Следствием этого является ацидификация мочи вследствие снижения секреции ионов аммония (в том числе за счет прямого действия инсулина) и повышение общей экскреции кислот. Низкий рН мочи способствует кристаллизации мочевой кислоты, причем это может происходить при нормальных значениях ее концентрации в моче.

## ПАТОГЕНЕЗ ОБРАЗОВАНИЯ Кальций-ОКСАЛАТНЫХ КАМНЕЙ

Помимо мочекислых конкрементов у пациентов с МС встречаются также камни с альтернативным химическим составом. Чаще всего это камни из оксалата кальция или смешанные камни (мочевая кислота/кальций оксалат). Кристаллы мочевой кислоты, которыми перенасыщена кислая моча пациентов с МС, могут служить центрами нуклеации для эпитаксиального роста кристаллов кальция оксалата [37, 48]. Данные О.В. Константиновой и



соавт. показали, что абдоминальное ожирение у пациентов женского пола с кальциевым уролитиазом сопровождается повышением сывроточной концентрации мочевой кислоты, что является фактором неблагоприятного прогноза течения кальций-оксалатной формы заболевания. Абдоминальное ожирение у пациентов мужского пола с кальциевым уролитиазом сопровождается повышением почечной суточной экскреции мочевой кислоты, общего кальция и неорганических фосфатов, что также свидетельствует о значении МС в генезе наиболее распространенных форм МКБ и о возможном неблагоприятном влиянии на течение заболевания у пациентов с мочекаменными камнями [49].

В исследовании, проведенном А. Cupisti и соавт., также была найдена взаимосвязь между компонентами МС и риском кальциевого нефролитиаза [24].

Несколько исследований сообщают о наличии положительной корреляции между ИМТ и экскрецией кальция и оксалатов и отрицательной – между ИМТ и экскрецией цитрата [36]. При ретроспективном анализе данных, полученных при обследовании 109 человек с МС без МКБ и 128 пациентов с кальций-оксалатным нефролитиазом, было показано, что в первой группе обследуемых экскреция кальция была выше и увеличивалась по мере увеличения компонентов МС. У пациентов из второй группы (с кальций-оксалатным нефролитиазом) факторы риска формирования конкрементов (гиперкальциурия, гипероксалурия) были выражены в большей степени, но, при этом, не были связаны с наличием или отсутствием МС и степенью его выраженности [49].

Получены экспериментальные подтверждения взаимосвязи МС и оксалатного уролитиаза. В отдельных группах животных моделировали МКБ путем добавления в питьевую воду 0,75% этиленгликоля,

МС – путем добавлению к корму 60% фруктозы и оба эти состояния (добавление к рациону 60% фруктозы и 0,75% этиленгликоля). В опытах с моделированием МС выявили развитие гипероксалурии при нарушении функции почек, проявляющейся снижением клиренса креатинина, отложением кристаллов солей в почечных канальцах, а также повышением продукции остепонтин. Эти изменения не выявлялись в других группах животных, что свидетельствует о влиянии МС на индукцию камнеобразования [50].

В опытах на генно-модифицированным мышам с дефицитом гена лептина, ведущего к развитию МС, изучали влияние содержания на высокожировой диете, добавления 1% этиленгликоля в питьевую воду или обоих патогенных факторов на развитие уролитиаза в сравнении с мышами, содержащимися на стандартной диете. В контрольной серии у мышей с МС на стандартной диете выявляли наличие гиперкальциурии, гиперфосфатурии и гиперлипидемии, а также липидные включения в моче и в эпителии почечных канальцев, что являлось проявлением МС. В серии с высокожировой диетой + 1% этиленгликоля выявили диффузное накопление кристаллов солей в ткани почки. У них также возрастала экскреция кристаллов кальций-оксалата с мочой, экспрессия остепонтин, моноцитарного хемоаттрактантного белка-1, интерлейкина-6 и фактора некроза опухолей- $\alpha$  и количество провоспалительных макрофагов в ткани почки. Эти данные свидетельствуют, что увеличение содержания минералов и липидов вследствие высокожировой диеты и токсического повреждения почки этиленгликолем приводит к секреции провоспалительных адипоцитокінов и к усилению миграции макрофагов в ткань почки, что стимулирует кристаллообразование у животных с МС [51].

При содержании генно-модифицированных крыс с диабетом на диете с ограниченной калорийностью и на аналогичной диете с повышенной физической нагрузкой отмечали снижение экскреции кальций-оксалатов, что, по мнению авторов, уменьшает риск уролитиаза [52].

В опытах *in vitro* совместно культивировали клетки почечных канальцев, адипоциты и макрофаги для имитации условий, возникающих в организме при МС. После 48 часов культивирования добавляли кристаллы моногидрата кальция оксалата и определяли количество кристаллов, адгезированных на поверхности клеток и экспрессию маркеров воспалительной реакции (макрофагальный хемоаттрактивный белок-1, фактор некроза опухолей  $\alpha$ ). Выявили, что даже до добавления кристаллов кальций-оксалата при совместном культивировании этих клеток отмечалось увеличение секреции маркеров воспаления по сравнению с культивированием одних почечных клеток, что указывает на их прямое взаимодействие. После добавления кристаллов кальций-оксалата их адгезия на поверхности эпителиальных клеток при их совместном культивировании с адипоцитами и макрофагами достоверно возрастала [53].

Связь МС с кальций-оксалатным уролитиазом, являющимся наиболее распространенной формой МКБ, сложная, и МС часто не рассматривается как фактор риска образования кальций-оксалатных камней почек. Патофизиология кальций-оксалатного нефролитиаза включает в себя повышенную экскрецию промоуторов литогенеза (кальция, оксалатов, мочевой кислоты и др.) при снижении экскреции ингибиторов (в частности, цитратов), изменение кислотности мочи, усиление образования бляшек Рэнделла и воспалительное повреждение эпителии почечных канальцев вследствие оксидантного стресса, вызванного инсулинорезистентностью, ■

являющейся основным компонентом МС [49]. Последний фактор способствует отложению кальция в субэпителиальной зоне с последующей адгезией кристаллов кальция оксалата в зоне расположения кальциевых депозитов, что становится местом последующего образования мочевых камней [55,56].

Поскольку предполагается, что к формированию бляшек Рэндалла может вести гиперкальцийурия, гипероксалурия, гипоцитратурия и микроτραвмы почек, что вызывает повреждение эпителия почечных канальцев, рассматривается вопрос о роли метаболических изменений у больных с МС в их развитии. Отмечена корреляция выраженности гиперкальцийурии с ожирением и МС, а также гипоцитратурией, а в отдельных случаях – с наличием метаболического ацидоза, и остеопении/остеопороза. В. М. Wrobel и соавт. также выявили связь ожирения с формированием кальций-оксалатных камней, причем выявили значимую корреляцию между индексом массы тела, гипоцитратурией и рН мочи [57]. Наличие дислипидемии у подростков с избыточным весом связано с увеличением риска камнеобразования за счет увеличения экскреции оксалатов и мочевой кислоты с мочой и снижением экскреции цитратов в моче [58].

Выявляли также взаимосвязь между инсулинорезистентностью и образованием кальций-содержащих камней [59]. У больных с инсулинорезистентностью часто отмечали снижение концентрации цитратов в моче с развитием кальциевого уролитиаза [24]. Гипоцитратурия развивается у 20-60% больных с кальций-содержащими мочевыми

камнями. R.A. DeFronzo и соавт. при обследовании здоровых молодых добровольцев, используя эугликемический гиперинсулинемический клэмп-тест, показали, что гиперинсулинемия увеличивает экскрецию кальция с мочой примерно на 60% без всяких изменений его концентрации в плазме или скорости клубочковой фильтрации [60].

Некоторые люди имеют генетическую предрасположенность к развитию инсулинорезистентности, приводящей к МС. Выявлена значимость определенных генов, регулирующих метаболизм липидов, однако их роль в формировании клинических проявлений МС не установлена [61]. Показано влияние полиморфизма генов, кодирующих кальций-чувствительные рецепторы, рецепторы витамина Д и остеопонтина, что коррелирует с развитием кальций-оксалатного уролитиаза [62]. Учитывая относительную стабильность генома человека и значительный рост частоты выявления МС в последние годы, логично заключить более значительное влияние факторов окружающей среды и образа жизни, которые могут менять экспрессию этих генов [63].

Таким образом, в патогенезе кальций-оксалатного уролитиаза у больных с МС, в отличие от уратного литиаза, где ведущим фактором является инсулинорезистентность, большее значение имеет наличие ожирения и связанного с ним нарушения липидного обмена. Как клинические наблюдения, так и экспериментальные исследования свидетельствуют о негативном влиянии избытка продуктов липидного обмена на функцию почечных каналь-

цев с развитием гиперкальцийурии, гипероксалурии, гиперфосфатурии при снижении уровня цитратов в моче, что свидетельствует о повышении литогенных свойств мочи. Дополнительным негативным фактором является развитие низкоинтенсивного хронического воспаления в почке (вызванного в эксперименте этиленгликолем, а у больных – инсулинорезистентностью и липотоксичными метаболитами), что сопровождается усилением экспрессии провоспалительных цитокинов в почке и синтеза остеопонтина, участвующего в метаболизме кальция и усиливающего кальциурию. Индуцированное воспалением формирование бляшек Рэндалла под эпителием почечных сосочков может стимулировать адгезию кристаллов кальция и оксалатов на эпителиоцитах, что инициирует камнеобразование.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Представленные в обзоре данные свидетельствуют о более частом развитии как мочекаменной, так и кальций-оксалатного уролитиаза у больных с МС. Основными факторами, способствующими этому, является ожирение, сопровождающейся дислипидемией и инсулинорезистентностью, одним из проявлений которой является нарушение амминогенеза в почке, ведущее к ацидификации мочи. Особенности патогенеза формирования мочекаменной и кальций-оксалатных камней связаны с преобладанием различных компонентов МС. Накопление новых данных позволило предложить считать нефролитиаз еще одним компонентом МС. ■

**Ключевые слова:** метаболический синдром, мочекаменная болезнь, мочекаменная уролитиаз, кальций-оксалатный уролитиаз, патогенез камнеобразования.

**Key words:** metabolic syndrome, urolithiasis, urolithiasis, calcium-oxalate urolithiasis, pathogenesis of stone formation.

**Резюме:**

Обзор посвящен анализу современной литературы взаимосвязи метаболического синдрома и мочекаменной болезни. Приводятся эпидемиологические данные по распространенности метаболического синдрома и мочекаменной болезни, свидетельствующие о более частом развитии мочекаменной болезни у людей с метаболическим синдромом. При этом выявляется зависимость между частотой развития мочекаменной болезни и тяжестью метаболического синдрома: с увеличением числа компонентов метаболического синдрома частота развития мочекаменной болезни возрастает. Проанализированы особенности патогенеза формирования камней разного состава у больных с метаболическим синдромом. В образовании мочекаменных камней, наиболее часто выявляемых при метаболическом синдроме, основную роль играют увеличение экскреции мочевой кислоты, как результат метаболических нарушений, и ацидификация мочи, обусловленная нарушением секреции ионов аммония в мочу при общем увеличении продукции кислот. Эти нарушения связаны с инсулинорезистентностью, имеющейся у больных с метаболическим синдромом. Реже у больных с метаболическим синдромом развивается кальций-оксалатный уролитиаз. Формирование этих камней также связано с инсулинорезистентностью, сопровождающейся дислипидемией, что ведет к накоплению продуктов липидного метаболизма в ткани почки и ее локальному повреждению продуктами оксидантного стресса с последующей кальцификацией и образованием бляшек Рэндалла, являющихся катализатором кристаллизации солей кальция и оксалатов. Инициатором камнеобразования также могут служить агрегаты из мочевой кислоты. Накопление данных о патогенезе развития нефролитиаза позволяет считать мочекаменную болезнь новым компонентом метаболического синдрома. Выявление камней почек может рассматриваться как почечное проявление метаболического синдрома, а его наличие должно учитываться у больных с так называемым идиопатическим нефролитиазом.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Summary:**

**Urolithiasis and metabolic syndrome. The pathophysiology of stone formation**

*N.K. Gajiyev, V.A. Malkhasyan, D.V. Mazurenko, M.A. Guseynov, N.S. Tagirov*

The review is devoted to the analysis of modern literature on the relationship between metabolic syndrome and urolithiasis. Epidemiological data on the prevalence of metabolic syndrome and urolithiasis are presented, which indicate a more frequent development of urolithiasis in people with metabolic syndrome. This reveals the relationship between the incidence of urolithiasis and the severity of the metabolic syndrome: with an increase in the number of components of the metabolic syndrome, the incidence of urolithiasis increases. Features of the pathogenesis of formation of stones of different composition in patients with metabolic syndrome are analyzed. In the formation of uric acid stones, most often detected in the metabolic syndrome, the main role is played by the increase in uric acid excretion as a result of metabolic disorders and urinary acidification caused by a violation of the secretion of ammonium ions in urine with a general increase in the production of acids. These disorders are associated with insulin resistance, which is present in patients with metabolic syndrome. Rarely in patients with metabolic syndrome, calcium oxalate urolithiasis develops. The formation of these stones is also associated with insulin resistance accompanied by dyslipidemia, which leads to the accumulation of lipid metabolism products in the kidney tissue and its local damage by products of oxidative stress followed by calcification and the formation of Randall plaques, which catalyze the crystallization of calcium and oxalate salts. The initiator of stone formation can also serve as aggregates from uric acid. Accumulation of data on the pathogenesis of nephrolithiasis development allows us to consider urolithiasis as a new component of the metabolic syndrome. The detection of kidney stones can be considered as a renal manifestation of the metabolic syndrome, and its presence must be taken into account in patients with the so-called idiopathic nephrolithiasis.

Authors declare lack of the possible conflicts of interests.

**ЛИТЕРАТУРА**

1. Curhan G, Goldfarb D. A. T. Epidemiology of Stone Disease. 2-nd International Consultation on Stone Disease. 2007. № 9. P.11-20. Urol Clin North Am. 2007 Aug; 34(3): 287–293. Или Goldfarb DTA, Curhan G (2008) Epidemiology of stone disease. In: Denstedt J, Khoury S (eds) Stone disease. *Health Publications*, Paris, pp 11–19
2. Lieske JC, Pena de la Vega LS, Slezak JM, Bergstralh EJ, Leibson CL, Ho KL, et al. Renal stone epidemiology in Rochester, Minnesota: an update. *Kidney Int* 2006;69(4):760-764.
3. Romero V, Akpınar H, Assimos DG. Kidney stones: a global picture of prevalence, incidence, and associated risk factors. *Rev Urol* 2010;2(2-3): e86–e96.
4. Scales CD, Smith AC, Hanley JM, Saigal CS. Prevalence of kidney stones in the United States. *Eur Urol* 2012;62:160-165. doi: 10.1016/j.euro.2012.03.052]
5. Yasui T, Iguchi M, Suzuki S, Kohri K. Prevalence and epidemiological characteristics of urolithiasis in Japan: national trends between 1965 and 2005. *Urology* 2008;71(2):209-213. doi: 10.1016/j.urology.2007.09.034.
6. Заболеваемость населения Российской Федерации в 2013 году: Статистические материалы. М.; 2014г. (электронная версия МЗ РФ и ЦНИИ организации и информатизации здравоохранения МЗ РФ) Заболеваемость населения Российской Федерации в 2013 году (статистический сборник, 2014 г.); URL: [http://mednet.ru/images/stories/files/statistika/zabolevaemost\\_vsego\\_naseleniya/2010/zabolevaemost\\_2014.rar](http://mednet.ru/images/stories/files/statistika/zabolevaemost_vsego_naseleniya/2010/zabolevaemost_2014.rar)
7. Аполихин О.И., Сивков А.В., Бешлиев Д.А., Солнцева Т.В., Комарова В.А. Анализ уронефрологической заболеваемости в Рос-

## ЛИТЕРАТУРА

- сийской Федерации по данным официальной статистики. *Экспериментальная и клиническая урология* 2010;(1):4 – 11.
8. Turney BW, Reynard JM, Noble JG, Keoghane SR. Trends in urological stone disease. *BJU Int* 2012;109(7):1082–1087. doi: 10.1111/j.1464-410X.2011.10495.x.
9. Leanez Jiménez M, Candau Vargas-Zúñiga F, Reina Ruiz C. Urinary lithiasis as a systemic disease. *Arch Esp Urol* 2017;70(1):28-39.
10. Голованов С.А., А.В. Сивков, Н.В. Анохин, В.В. Дрожжева. Индекс массы тела и химический состав мочевых камней. *Экспериментальная и клиническая урология* 2015;(4):94-99.
11. Гусакова Д.А., Калинин С.Ю., Камалов А.А., Тишова Ю.А. Факторы риска развития мочекаменной болезни у больных с метаболическим синдромом. *Экспериментальная и клиническая урология* 2013;(2):61-64.
12. Sakhaee K. Epidemiology and clinical pathophysiology of uric acid kidney stones. *J Nephrol* 2014; 27 (3): 241-245. doi: 10.1007/s40620-013-0034-z.
13. Grundy SM, Brewer HB Jr, Cleeman JI, Smith SC Jr, Lenfant C. Definition of metabolic syndrome: report of the National Heart, Lung, and Blood Institute. American Heart Association conference on scientific issues related to definition. *Circulation*. 2004;109(3):433–438.
14. Wong Y, Cook P, Roderick P, Somani BK. Metabolic Syndrome and Kidney Stone Disease: A Systematic Review of Literature. *J Endourol* 2016;30(3):246-53. doi: 10.1089/end.2015.0567.
15. Golden SH, Robinson KA, Saldanha I, Anton B, Ladenson PW. Clinical review: Prevalence and incidence of endocrine and metabolic disorders in the United States: a comprehensive review. *J Clin Endocrinol Metab* 2009;(6):1853-78. doi: 10.1210/jc.2008-2291
16. Antonelli JA, Maalouf NM, Pearle MS, Lotan Y. Use of the National Health and Nutrition Examination Survey to calculate the impact of obesity and diabetes on cost and prevalence of urolithiasis in 2030. *Eur Urol* 2014;66(4):724-729. doi: 10.1016/j.eururo.2014.06.036.
17. Domingos F, Serra A. Metabolic syndrome: a multifaceted risk factor for kidney stones. *Scand J Urol* 2014;48(5):414-9. doi: 10.3109/21681805.2014.903513.
18. West B, Luke A, Durazo-Arvizu RA, Cao G, Shoham D, Kramer H. Metabolic syndrome and self-reported history of kidney stones: the National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III) 1988–1994. *Am J Kidney Dis* 2008;51(5):741–747. doi: 10.1053/j.ajkd.2007.12.030.
19. Moudi E, Hosseini SR, Bijani A. Nephrolithiasis in elderly population; effect of demographic characteristics. *J Nephropathol* 2017;6(2):63-68. doi: 10.15171/jnp.2017.11.
20. Lee YC, Huang SP, Juan YS, Huang TY, Liu CC. Impact of metabolic syndrome and its components on kidney stone in aging Taiwanese males. *Aging Male* 2016;19(3):197-201.
21. Rendina D, De Filippo G, D'Elia L, Strazzullo P. Metabolic syndrome and nephrolithiasis: a systematic review and meta-analysis of the scientific evidence. *J Nephrol* 2014;27(4):371-6. doi: 10.1007/s40620-014-0085-9.
22. Filgueiras Pinto RD, Almeida JR, Kang HC, Rosa ML, Lugon JR. Metabolic syndrome and associated urolithiasis in adults enrolled in a community-based health program. *Fam Pract* 2013 Jun;30(3):276-81. doi: 10.1093/fampra/cms075
23. Haymann JP. Metabolic disorders: stones as first clinical manifestation of significant diseases. *World J Urol* 2015;33(2):187-92. doi: 10.1007/s00345-014-1391-5.
24. Cupisti A, Meola M, D'Alessandro C, Bernabini G, Pasquali E, Carpi A, et al. Insulin resistance and low urinary citrate excretion in calcium stone formers. *Biomed Pharmacother* 2007;61(1):86-90.
25. Nalbant I, Dede O, Sener NC, Ozturk U, Yesil S, Karakoyunlu AN, et al. The Effect of metabolic syndrome on the success and complications of percutaneous nephrolithotomy. *Metab Syndr Relat Disord* 2015;13(9):389-92. doi: 10.1089/met.2015.0041.
26. Taylor EN, Stampfer MJ, Curhan GC. Diabetes mellitus and the risk of nephrolithiasis. *Kidney Int* 2005;68:1230-1235. doi: 10.1111/j.1523-1755.2005.00516.x].
27. Kabeya Y, Kato K, Tomita M, Katsuki T, Oikawa Y, Shimada A, Atsumi Y. Associations of insulin resistance and glycemic control with the risk of kidney stones. *Intern Med* 2012;51:699-705. doi: 10.2169/internalmedicine.51.6426.
28. Kohjimoto Y, Sasaki Y, Iguchi M, Matsumura N, Inagaki T, Hara I. Association of metabolic syndrome traits and severity of kidney stones: results from a nationwide survey on urolithiasis in Japan. *Am J Kidney Dis* 2013;61(6):923–929. doi: 10.1053/j.ajkd.2012.12.028
29. Cho ST, Jung SI, Myung SC, Kim TH. Correlation of metabolic syndrome with urinary stone composition. *Int J Urol* 2013;20: 208-213. doi: 10.1111/j.1442-2042.2012.03131.x
30. Trinchieri A, Montanari E. Prevalence of renal uric acid stones in the adult. *Urolithiasis*. 2017 Mar 3. doi: 10.1007/s00240-017-0962-5.
31. Daudon M, Traxer O, Conort P, Lacour B, Jungers P. Type 2 diabetes increases the risk for uric acid stones. *J Am Soc Nephrol* 2006;17: 2026-2033. doi: 10.1681/ASN.2006030262.
32. Hess B. Metabolic syndrome, obesity and kidney stones. *Arab J Urol* 2012;10(3):258–264. doi: 10.1016/j.aju.2012.04.005
33. Pak CY, Sakhaee K, Moe O, Preminger GM, Poindexter JR, Peterson RD, et al. Biochemical profile of stone-forming patients with diabetes mellitus. *Urology* 2003;61(3):523–7.
34. Akman T, Binbay M, Erbin A, Tepeler A, Sari E, Kucuktopcu O, Ozgor F, Muslumanoğlu A. The impact of metabolic syndrome on long-term outcomes of percutaneous nephrolithotomy (PCNL). *BJU Int* 2012;110:e1079-e1083. doi: 10.1111/j.1464-410X.2012.11548.x.
35. Losito A, Nunzi EG, Covarelli C, Nunzi E, Ferrara G. Increased acid excretion in kidney stone formers with essential hypertension. *Nephrol Dial Transplant* 2009;(1):137-41. doi: 10.1093/ndt/gfn468
36. Taylor EN, Mount DB, Forman JP, Curhan GC. Association of prevalent hypertension with 24-hour urinary excretion of calcium, citrate, and other factors. *Am J Kidney Dis* 2006;47(5):780-9.
37. Arrabal-Martín M, Cano-García MC, Arrabal-Polo MÁ, Domínguez-Amillo A, Canales-Casco N, de la Torre-Trillo J, Cózar-Olmo JM. Etiopathogenic factors of the different types of urinary lithiasis. *Arch Esp Urol* 2017;70(1):40-50.
38. Sakhaee, K. Uric Acid Metabolism and Uric Acid Stones. In: Rao PP, J.; Kavanagh, J., editors. *Urinary Tract Stone Disease*. Manchester, UK: Springer; 2011. p. 185-93.
39. Maalouf NM, Cameron MA, Moe OW, Adams-Huet B, Sakhaee K. Low urine pH: a novel feature of the metabolic syndrome. *Clin J Am Soc Nephrol* 2007;2: 883-888. Doi: 10.2215/CJN.00670207.
40. Abate N, Chandalia M, Cabo-Chan AV, Moe OW, Sakhaee K. The metabolic syndrome and uric acid nephrolithiasis: novel features of renal manifestation of insulin resistance. *Kidney Int* 2004;65:386-392. doi: 10.1111/j.1523-1755.2004.00386.x.
41. Tran TY, Flynn M, O'Bell J, Pareek G. Calculated insulin resistance correlates with stone-forming urinary metabolic changes and greater

- stone burden in high-risk stone patients. *Clin Nephrol.* 2016;85(6):316-20. doi: 10.5414/CN108832.
42. Strohmaier WL, Wrobel BM, Schubert G. Overweight, insulin resistance and blood pressure (parameters of the metabolic syndrome) in uric acid urolithiasis. *Urol Res* 2012;40(2):171-175. doi: 10.1007/s00240-011-0403-9.
43. Fuster DG, Bobulescu IA, Zhang J, Wade J, Moe OW. Characterization of the regulation of renal Na<sup>+</sup>/H<sup>+</sup> exchanger NHE3 by insulin. *Am J Physiol Renal Physiol* 2007; 292(2): F577-F585 doi: 10.1152/ajprenal.00240.2006.
44. Klisic J, Hu MC, Nief V, Reyes L, Fuster D, Moe OW, Ambühl PM. Insulin activates Na<sup>(+)</sup>/H<sup>(+)</sup> exchanger 3: biphasic response and glucocorticoid dependence. *Am J Physiol Renal Physiol* 2002;283(3): F532-F539.
45. Bobulescu IA, Maalouf NM, Capolongo G, Adams-Huet B, Rosenthal TR, Moe OW, Sakhaee K. Renal ammonium excretion after an acute acid load: blunted response in uric acid stone formers but not in patients with type 2 diabetes. *Am J Physiol Renal Physiol* 2013;305:F1498-F1503. doi: 10.1152/ajprenal.00374.2013.
46. Bobulescu IA, Dubree M, Zhang J, McLeroy P, Moe OW. Effect of renal lipid accumulation on proximal tubule Na<sup>+</sup>/H<sup>+</sup> exchange and ammonium secretion. *Am J Physiol Renal Physiol* 2008;294(6):F1315-22. doi: 10.1152/ajprenal.00550.2007.
47. Koka RM, Huang E, Lieske JC. Adhesion of uric acid crystals to the surface of renal epithelial cells. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2000; 278(6):F989-98.
48. Sakhaee K, Capolongo G, Maalouf NM, Pasch A, Moe OW, Poindexter J, et al. Metabolic syndrome and the risk of calcium stones. *Nephrol Dial Transplant* 2012;27(8):3201-9. doi: 10.1093/ndt/gfr703
49. Константинова О.В., Катиров М.И., Яненко Э.К., Калинин Д.Н., Гецаев Т.К. Ожирение и мочекаменная болезнь. *Экспериментальная и клиническая урология* 2013;(2):65-67.
50. Sáenz-Medina J, Jorge E, Corbacho C, Santos M, Sánchez A, Soblechero P, et al. Metabolic syndrome contributes to renal injury mediated by hyperoxaluria in a murine model of nephrolithiasis. *Urolithiasis.* 2017 Apr 12. doi: 10.1007/s00240-017-0979-9. [Epub ahead of print]
51. Taguchi K, Okada A, Hamamoto S, Iwatsuki S, Naiki T, Ando R, Mizuno K, et al. Proinflammatory and metabolic changes facilitate renal crystal deposition in an obese mouse. Model of metabolic syndrome. *J Urol* 2015;194(6):1787-96. doi: 10.1016/j.juro.2015.07.083.
52. Sasaki Y, Kohjimoto Y, Iba A, Matsumura N, Hara I. Weight loss intervention reduces the risk of kidney stone formation in a rat model of metabolic syndrome. *Int J Urol* 2015;22(4):404-9. doi: 10.1111/iju.12691.
53. Zuo L, Tozawa K, Okada A, Yasui T, Taguchi K, Ito Y, et al. A paracrine mechanism involving renal tubular cells, adipocytes and macrophages promotes kidney stone formation in a simulated metabolic syndrome environment. *J Urol* 2014;191(6):1906-12. doi: 10.1016/j.juro.2014.01.013.
54. Daudon M, Bazin D, Letavernier E. Randall's plaque as the origin of calcium oxalate kidney stones. *Urolithiasis* 2015;43(suppl 1):5-11. doi: 10.1007/s00240-014-0703-y.
55. Khan SR, Canales BK. Unified theory on the pathogenesis of Randall's plaques and plugs. *Urolithiasis,* 2015;43(suppl 1):109-123. doi: 10.1007/s00240-014-0705-9.
56. Khan SR. Reactive oxygen species, inflammation and calcium oxalate nephrolithiasis. *Transl Androl Urol* 2014;3(3):256-276.
57. Wrobel BM, Wrobel B, Hormann M, Strohmaier WL. Overweight and obesity: risk factors in calcium oxalate stone disease? *Adv Urol* 2012;2012: 438707. doi: 10.1155/2012/438707
58. Kirejczyk JK, Korzeniecka-Kozerska A, Baran M, Porowska H, Porowski T, Wasilewska A. Dyslipidaemia in overweight children and adolescents is associated with an increased risk of kidney stones. *Acta Paediatr* 2015;104(9):e407-13. doi: 10.1111/apa.13079.
59. Li H, Klett DE, Litteton R, Elder JS, Sammon JD. Role of insulin resistance in uric acid nephrolithiasis. *World J Nephrol* 2014;3(4):237-242. doi: 10.5527/wjn.v3.i4.237.
60. DeFronzo RA, Cooke CR, Andres R, Faloona GR, Davis PJ. The effect of insulin on renal handling of sodium, potassium, calcium, and phosphate in man. *J Clin Invest* 1975;55(4):845-55. doi: 10.1172/JCI107996
61. Kristiansson K., Perola M., Tikkanen E. Genome-wide screen for metabolic syndrome susceptibility loci reveals strong lipid gene contribution but no evidence for common genetic basis for clustering of metabolic syndrome traits. *Circ Cardiovasc Genet* 2012;5(2):242-249. doi: 10.1161/CIRCGENETICS.111.961482.
62. Yasui T, Okada A, Hamamoto S, Ando R, Taguchi K, Tozawa K, Kohri K. Pathophysiology-based treatment of urolithiasis. *Int J Urol* 2017;24(1):32-38. doi: 10.1111/iju.13187.
63. Garaulet M, Madrid JA. Chronobiology, genetics and metabolic syndrome. *Curr Opin Lipidol* 2009;20(2):127-34. doi: 10.1097/MOL.0b013e3283292399

## REFERENCES (16, 17)

6. Zabolevaemost naseleniya Rossiyskoy Federatsii v 2013 godu: Statisticheskie materialyi. M.; 2014g. (elektronnaya versiya MZ RF i TsNII organizatsii i informatizatsii zdravoohraneniya MZ RF) Zabolevaemost naseleniya Rossiyskoy Federatsii v 2013 godu (statisticheskiy sbornik, 2014 g.); URL: [http://mednet.ru/images/stories/files/statistika/zabolevae-most\\_vsego\\_naseleniya/2010/zabolevaemost\\_2014.rar](http://mednet.ru/images/stories/files/statistika/zabolevae-most_vsego_naseleniya/2010/zabolevaemost_2014.rar) (In Russian)
7. Apolihin O.I., Sivkov A.V., Beshliev D.A., Solntseva T.V., Komarova V.A. Analiz uronefrologicheskoy zabolevaemosti v Rossiyskoy Federatsii po dannym ofitsialnoy statistiki. [Analysis of urological morbidity in the Russian Federation according to official statistics]. *Ekspierimentalnaya i klinicheskaya urologiya* 2010;(1):4 - 11. (In Russian)
10. Golovanov S.A., A.V. Sivkov, N.V. Anohin, V.V. Drozhzheva. Indeks massyi tela i himicheskiiy sostav mochevyyih kamney. [Body-mass index and chemical composition of urinary stones]. *Ekspierimentalnaya i klinicheskaya urologiya* 2015;(4):94-99. (In Russian)
11. Gusakova D.A., Kalinchenko S.Yu., Kamalov A.A., Tishova Yu.A. Faktoryi riska razvitiya mochekamennoy bolezni u bolnyih s metabolicheskim sindromom. [Risk factors for the development of the urolithiasis in men with the metabolic syndrome]. *Ekspierimentalnaya i klinicheskaya urologiya* 2013;(2):61-64. (In Russian)
49. Konstantinova O.V., Katibov M.I., Yanenko E.K., Kalinichenko D.N., Getsaev T.K. Ozhirenie i mochekamennaya bolezni. [Obesity and urolithiasis]. *Ekspierimentalnaya i klinicheskaya urologiya* 2013;(2):65-67. (In Russian)

# Лигатурные конкременты после трансплантации почки

**Р.Н. Трушкин, А.Е. Лубенников, П.Т. Сурков**

ГБУЗ Городская Клиническая Больница № 52 Департамента здравоохранения г. Москвы. Российская Федерация

## Сведения об авторах:

Трушкин Р.Н. – к.м.н., заведующий урологическим отделением ГБУЗ ГКБ № 52 Департамента здравоохранения города Москвы, e-mail: uro52@mail.ru

Trushkin R.N. – PhD, head of department of urology, State hospital № 52, Moscow Department of Health, e-mail: uro52@mail.ru

Лубенников А.Е. – к.м.н., врач-уролог урологического отделения ГБУЗ ГКБ № 52 Департамента здравоохранения города Москвы, e-mail: lualev@yandex.ru

Lubenikov A.E. – PhD, urologist of department of urology, State hospital № 52, Moscow Department of Health, e-mail: lualev@yandex.ru

Сурков П.Т. – врач-уролог урологического отделения ГБУЗ ГКБ № 52 Департамента здравоохранения города Москвы, e-mail: p.surkov52@yandex.ru

Surkov P.T. – urologist of department of urology, State hospital № 52, Moscow Department of Health, e-mail: p.surkov52@yandex.ru

**Т**рансплантация почки является наиболее эффективным и радикальным методом заместительной почечной терапии, позволяет значительно увеличить продолжительность жизни пациентов с терминальной стадией хронической почечной недостаточности и существенно улучшить ее качество. Согласно Европейским и Американским Рекомендациям по трансплантации почки для восстановления мочевого тракта необходимо использовать синтетическую абсорбирующую монофиламентную нить [1]. Российские Национальные Рекомендации предлагают использовать нить ПДС 4-5/0. Наложение уретероцистоанастомоза с использованием абсорбирующегося, тонкого шовного материала является профилактикой камнеобразования [2,3]. В противном случае у пациента в отдаленном послеоперационном периоде после пересадки почки гарантировано образуются лигатурные конкременты. Данному вопросу посвящены единичные публикации, в основном до 2000 года. Вероятно, это обусловлено правильным выбором шовного материала при формировании уретероцистоанастомоза в ходе трансплантации почки и значительным уменьшением количества пациентов с лигатурными конкрементами. Однако, как показывает наше исследование, в настоящее время все же встречаются случаи применения нерассасывающихся нитей. Данный

публикацией мы хотели бы еще раз подчеркнуть актуальность использования синтетических абсорбирующих материалов, применяющихся при выполнении уретероцистоанастомоза, особенно при трансплантации почки.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Представляем клинический случай перкутанной нефролитэкстракции лигатурного камня и удаление лигатур из области пиелоуретероанастомоза у пациентки с трансплантированной почкой.

Больная М., 60 лет, поступила 06.07.2017 в отделение урологии ГБУЗ ГКБ 52 ДЗ г. Москвы по направлению из поликлиники по месту жительства, где при ультразвуковом исследовании (УЗИ) почки выявлено расширение чашечно-лоханочной системы (ЧЛС) и конкремент 25x10 мм в области лоханочно-мочеточникового сегмента трансплантированной почки, расположенной в правой подвздошной области. Жалоб активно не предъявляла, уменьшение диуреза не отмечалось.

Из анамнеза известно, что в 2010 году пациентка перенесла аллотрансплантацию трупной почки в правую подвздошную область в связи с терминальной стадией почечной недостаточности (ТХПН по классификации Ратнера), развившейся вследствие диабетической нефропатии. Спустя 4 месяца после пересадки почки выявлена протяженная

облитерация мочеточника трансплантированной почки в нижней трети, в связи с чем пациентке выполнен анастомоз лоханки почечного трансплантата с собственным правым мочеточником, одномоментно проведена нефрэктомия справа.

По данным мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ) трансплантированной почки в области лоханочно-мочеточникового сегмента визуализировался конкремент плотностью 500 ед НУ, размерами 24x12x10 мм, также отмечено расширение лоханки до 36 мм, чашечек – до 13 мм, при этом экскреторная функция почки своевременная (рис. 1).



Рис. 1. МСКТ трансплантированной почки. Конкремент в области лоханочно-мочеточникового сегмента (указан стрелкой)

В общем анализе крови при поступлении в стационар: гемоглобин – 114 г/л, эритроциты –  $4,1 \times 10^{12}/л$ , тромбоциты –  $195 \times 10^9/л$ , лейкоциты –  $5,6 \times 10^9/л$ , в биохимическом анализе крови: глюкоза – 4,7 ммоль/л, мочевины – 20,2 ммоль/л, креатинин – 139,8 мкмоль/л, калий – 4,2 ммоль/л, натрий – 135 ммоль/л.

07.07.2017 под эпидуральной анестезией проведена перкутанная нефролитэкстракция конкремента

трансплантированной почки в правой подвздошной области в положении на спине. Конкремент удален в полном объеме, без дезинтеграции, с помощью эндоскопического захвата (рис. 2).



Рис. 2. Нефролитоэкстракция с использованием эндоскопического захвата

При контрольном осмотре зоны лоханочно-мочеточникового сегмента в области анастомоза выявлены лигатуры синего цвета (рис. 3А), при тщательном осмотре конкремента визуализирована лигатура, исходящая из конкремента (рис. 3Б). Лигатуры уда-

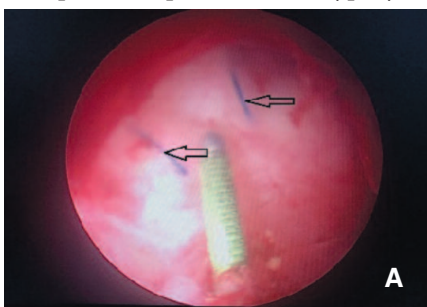


Рис. 3. Синие лигатуры в области лоханочно-мочеточникового сегмента, указаны стрелками (А), лигатура внутри камня (Б), удаленные лигатуры (В)

лены с помощью эндоскопического захвата, всего извлечено 8 лигатур (рис. 3В). Послеоперационный период протекал без осложнений. Нефростомата удалена на 5 сутки после операции. Стент мочеточника удален через 1 мес. Функция трансплантата удовлетворительная. В общем анализе крови при выписке из стационара: гемоглобин – 111 г/л, эритроциты –  $4,0 \times 10^{12}/л$ , тромбоциты –  $205 \times 10^9/л$ , лейкоциты  $8,6 \times 10^9/л$ , в биохимическом анализе крови: глюкоза – 4,8 ммоль/л, мочевины – 18,1 ммоль/л, креатинин – 129,4 мкмоль/л, калий – 4,5 ммоль/л, натрий – 136 ммоль/л. При контрольном обследовании пациентки через 6 мес нарушений оттока мочи из трансплантированной почки не выявлено.

За период с 2014 года по настоящее время в нашем отделении прошли лечение 6 пациентов после трансплантации трупной почки с лигатурными конкрементами в области искусственного устья мочеточника. Во всех случаях пациенты отмечали эпизодическую макрогематурию, усиливающуюся после физической нагрузки. Конкременты диагностированы при УЗИ мочевого пузыря, ни в одном случае не выявлено расширения ЧЛС трансплантированной почки на стороне конкремента и выраженной дисфункции трансплантата по результатам определения скорости клубочковой фильтрации. В среднем, период с момента трансплантации почки до выявления конкремента мочевого пузыря составил 6,5 лет. Средний размер камня равнялся 2,5 см. Во всех случаях конкременты были рентген-негативными. У 5 пациентов камни фиксировались в области устья на одиночной лигатуре, в одном наблюдении конкремент свободно располагался в полости мочевого пузыря, однако при его дезинтеграции выявлена лигатура. Всем больным проведена

трансуретральная контактная пневматическая цистолитотрипсия. Лигатуры были удалены с помощью эндоскопического захвата. Во всех наблюдениях камни имели желтый цвет и были достаточно хрупкими. Оперативные вмешательства пациентам выполнены под спинальной анестезией, среднее время операции составило 25 мин.

### ОБСУЖДЕНИЕ

Наше исследование, как и результаты отдельных публикаций [1-3], посвященные рассматриваемой теме, позволяют заключить, что лигатурные камни мочевого пузыря у пациентов после трансплантации почки приводят к макрогематурии, способствуют поддержанию инфекции мочевых путей, снижают качество жизни больных, что обуславливает необходимость в стационарном лечении и проведении оперативного лечения. Лигатурные камни в мочеточнике создают высокий риск анурии и обструктивного пиелонефрита.

Диагностируются конкременты при УЗИ в среднем через 6,5 лет после пересадки почки. Эндоскопическое вмешательство позволяет в полном объеме избавить пациентов от лигатурных конкрементов.

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Использование неабсорбирующего шовного материала при восстановлении целостности мочевых путей во время трансплантации почки создает условия для формирования лигатурных конкрементов в отдаленном периоде, в связи с чем необходимо придерживаться отечественных и зарубежных рекомендаций в отношении применения только рассасывающегося шовного материала для создания анастомозов мочевых путей. ■

**Ключевые слова:** лигатурные камни, трансплантация почки, перкутанная нефролитоэкстракция, цистолитотрипсия.

**Key words:** sutures calculus, kidney transplant, percutaneous nephrolithotomy, transurethral cystolithotripsy.

**Резюме:**

В статье приводится описание клинического случая перкутанной нефролитэкстракции лигатурного камня и удаление лигатур из области пиелoureteroанастомоза у пациентки с трансплантированной почкой. Больная в 2010 году перенесла вмешательство: анастомоз лоханки почечного трансплантата с ипсилатеральным нативным мочеточником по поводу стриктуры донорского мочеточника в нижней трети. Конкремент трансплантата был случайной находкой во время проведения ультразвукового исследования (УЗИ) в 2017 году. Несмотря на выраженную ретенцию верхних мочевых путей дисфункции трансплантированной почки не наблюдалось. Окончательно диагноз был установлен интраоперационно во время удаления конкремента, когда были визуализированы лигатуры. Нефролитэкстракция и удаление лигатур прошло без осложнений.

Также приведен анализ результатов обследования и лечения 6 пациентов с лигатурными конкрементами мочевого пузыря в области искусственного устья мочеточника донорской почки, оперированных в урологическом отделении 52 ГКБ г. Москвы. Во всех случаях трансплантация почки проведена в одном стационаре г. Москвы. Диагностированы конкременты при УЗИ в среднем через 6,5 лет после пересадки почки. Во время УЗИ выявлялось гиперэхогенное образование на боковой стенке мочевого пузыря, не смещаемое при перемене положения тела больного. Пациентов беспокоила периодически возникающая макрогематурия. С целью избавления от конкрементов и лигатур всем пациентам выполнена трансуретральная контактная пневматическая цистолитотрипсия.

Использование неабсорбирующегося шовного материала для наложения анастомозов мочевых путей гарантировано приводит к формированию лигатурных конкрементов в отдаленном послеоперационном периоде. Несмотря на то, что лигатурные конкременты мочевых путей после трансплантации почки не оказывают выраженного негативного влияния на здоровье и жизнь пациентов, тем не менее их наличие является показанием к стационарному лечению и проведению оперативного вмешательства, что крайне нежелательно для иммунокомпрометированных пациентов.

*Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.*

**Summary:****Ligature-induced calculi in post-renal transplant patients**

*R.N. Trushkin, A.E. Lubennikov, P.T. Surkov*

The article describes the clinical case of percutaneous nephrolithotomy of the sutures calculus and removal of ligatures from the region of pyeloureteroanastomosis in a patient with a transplanted kidney. The patient in 2010 underwent an intervention in the volume of an anastomosis of the renal transplant with the ipsilateral native ureter for the stricture of the donor ureter in the lower third. The transplant graft was a random finding during the ultrasound in 2017. Despite the pronounced retention of the upper urinary tract, there was no dysfunction of the transplanted kidney. Finally, the diagnosis was established intraoperatively during removal of the calculus, when ligatures were visualized. percutaneous nephrolithotomy and removal of ligatures passed without complications.

An analysis of 6 patients with sutures calculus of the bladder in the artificial ureteral orifice. In all cases, the kidney transplantation was carried out in one 52 hospital in Moscow. Diagnosis sutures calculus with ultrasound is an average of 6.5 years after a kidney transplant. During the ultrasound revealed hyperechoic formation, on the lateral wall of the bladder, not displaced when the patient's position changes. Patients were troubled by periodically arising macrohematuria. In order to get rid of sutures calculus, ligatures, transurethral contact pneumatic cystolithotripsy has been performed in all cases.

The use of non-absorbable suture material for the application of urinary tract anastomoses is guaranteed to lead to the formation of sutures calculus in the long-term postoperative period. Despite the fact that sutures calculus after kidney transplantation do not have a pronounced negative effect on the health and life of patients, nevertheless they necessitate inpatient treatment, surgical intervention, which is highly undesirable for immunocompromised patients.

*Authors declare lack of the possible conflicts of interests.*

**ЛИТЕРАТУРА**

1. Kehinde EO, Ali Y, Hunayan A, Awadi KA, Mahmoud AH. Complications associated with using nonabsorbable sutures for ureteroneocystostomy in renal transplant operations. *Transplant Proc* 2000;32(7):1917-8. Doi:10.1016/S0041-1345(00)01491-3
2. Lipke M, Schulsinger D, Sheynkin Y, Frischer Z, Waltzer W. Endoscopic treatment of bladder calculi in post-renal transplant patients: a 10-year experience. *J Endourol* 2004;18(8):787-90. Doi:10.1089/end.2004.18.787
3. Klein FA, Goldman MH. Vesical calculus: an unusual complication of renal transplantation. *Clin Transplant* 1997;11(2):110-2.



# Номографический метод оценки индекса ионной активности мочи при кальций-оксалатном уролитиазе

**А.Б. Батько<sup>1</sup>, В.Н. Забоин<sup>2</sup>**

<sup>1</sup> ООО «Ава-Петер» клиника «Скандинавия» Санкт-Петербург, Россия

<sup>2</sup> ФГАОУ ВО «Санкт-Петербургский политехнический университет Петра Великого» Санкт-Петербург, Россия

**Сведения об авторах:**

Батько А.Б. – д.м.н., доцент, врач-уролог ООО «Ава-Петер» Клиника Скандинавия, e-mail: abb69@mail.ru

Batko A.B. – Dr. Sc., associate professor, urologist of "Ava-Peter" Ltd. Clinic of Scandinavia, e-mail: abb69@mail.ru

Забоин В.Н. – д.т.н., профессор кафедры теоретической электротехники и электромеханики федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Санкт-Петербургский политехнический университет Петра Великого», e-mail: zaboин@yandex.ru

Zaboин VN – Dr. Sc., professor of the department of theoretical electrical engineering and electromechanics of the federal state autonomous educational institution of higher education "St. Petersburg Polytechnic University of Peter the Great", e-mail: zaboин@yandex.ru

**М**очекаменная болезнь (МКБ) является распространенным урологическим заболеванием [1]. В Российской Федерации на долю МКБ в структуре урологической заболеваемости приходится от 28,3 до 38,2% и эта доля продолжает увеличиваться [2]. В 2010 году показатель числа зарегистрированных больных на 100 000 всего населения равнялся 535,7. В период с 2005 по 2012 год, прирост абсолютного числа пациентов с мочекаменной болезнью, составил 15,7% [3]. Уролитиаз имеет выраженную склонность к рецидивированию из-за отсутствия эффективных патогенетических методов лечения. Суммарный показатель рецидива образования мочевого камня находится на уровне 14% на первом году наблюдений, 35% – на пятом году, а к 10 годам достигает 52% [4]. В клиническом течении уролитиаза выделяют самостоятельные нозологические единицы (нефролитиаз, уретеролитиаз и др.), что отражено в МКБ-Х и оправдано с точки зрения лечебной тактики. Субклинические формы, предшествующие развитию заболевания, расширяют понятие до гиперкальциурии, гипероксалурии, гипоцитратурии, гипوماгнийурии и др., что имеет важное значение для выявления причин камнеобразования, специфического лечения и создания адекватных мер

профилактики и метафилактики МКБ [5-7]. Работами, проведенными в последние годы, показана взаимосвязь изменений, характерных для метаболического синдрома (МС) и его составляющих и повышении риска развития уролитиаза [8]. Так, например, результаты исследования NHAS-III, проведенного в США с 1988 по 1994 гг. и включавшее в себя 8814 человек, продемонстрировали тесную корреляцию между симптомами МС и повышением случаев уролитиаза примерно в 2 раза [9]. Избыточная масса тела, артериальная гипертензия также независимо коррелируют с высоким риском МКБ, при этом риск развития уролитиаза не снижается при приеме антигипертензивных препаратов [10]. Это, в свою очередь, значительно увеличивает контингент потенциальных «латентных» больных МКБ.

Для оценки степени риска заболевания и эффективности проводимого лечения существует необходимость использования инструментов оценки камнеобразования.

История изучения физико-химических свойств мочи и маркеров риска камнеобразования мочи имеет давнюю историю и число публикаций по данной проблеме постоянно увеличивается, и не только в специализированной литературе (рис. 1,2).

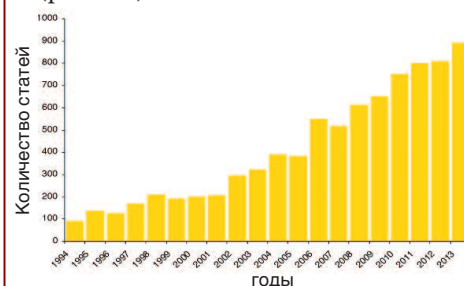


Рис. 1. Количество публикаций, посвященных исследованиям мочи (по данным издательства «Elsevier» за 1994-2013 гг.)

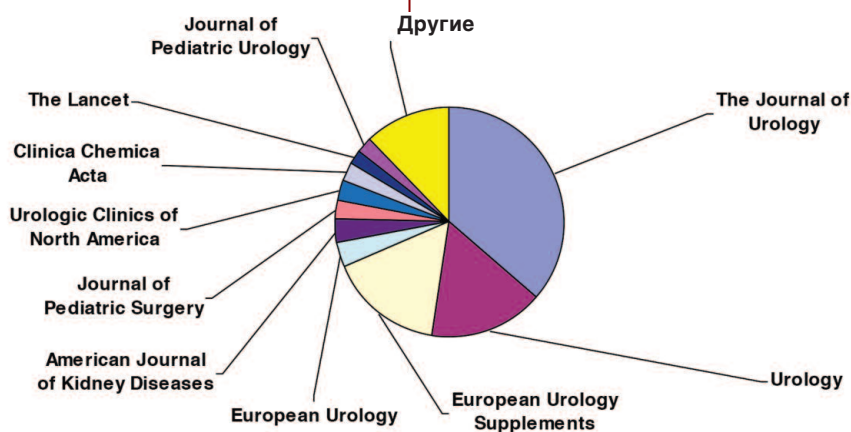


Рис. 2. Основные журналы, в которых опубликованы статьи посвященные исследованиям мочи (по данным издательства «Elsevier» за 1994-2013 гг.)

Исследователями было предложено большое количество диагностических индексов и коэффициентов ионной активности мочи (ИИАМ), отражающих соотношение промоторов и ингибиторов камнеобразования.

Для оценки активности камнеобразования при кальций-оксалатном типе уролитиаза Н.Г. Tiselius предложен ИИАМ, обозначенный как AP[CaOx] index [11,12]. В 2010 году этот ИИАМ был рекомендован ЕАУ к применению в клинических условиях. При расчёте AP[CaOx] в оригинальной расчетной методике используется следующая формула:

$$AP[CaOx] = 1,9 \cdot Ca^{0,84} \cdot Ox^{1,0} \cdot Cit^{-0,22} \cdot Mg^{-0,12} \cdot V_{мочи}^{1,03} \quad (1)$$

в которой значения экскреции кальция (Ca), оксалата (Ox), цитратов (Cit) и магния (Mg) представлены в ммоль/сут, а суточный объем мочи  $V_{мочи}$  – в литрах.

Результат ИИАМ следует оценивать следующим образом: при коэффициенте 1,6 и менее – риск камнеобразования низкий, а при и индексе 2,8 и выше риск становится высоким [13].

Предложены и другие типы расчета ИИАМ, которые основаны на моделях классического термодинамического равновесия и применяются в анализе огромное количество (до 23) исходных химических компонентов мочи. Для расчета ИИАМ используют компьютерные программы EQUILL и близкую к ней систему Joint Expert Speciation System (JESS) [14,15], которые не нашли широкого распространения из-за очень большого количества исходных переменных, связанных с этим трудозатрат и необходимости использовать вычислительную технику. Поиск различных упрощенных способов расчета ИИАМ привел к появлению ряда специфических показателей: Боннского индекса кристаллизации (BRI) [16,17], относительной перенасыщенности мочи (ОПМ), начальной скорости кристаллообра-

зования (НСК) [18], упрощенного индекса Н.Г. Tiselius [19,20]. Все эти показатели применяются для прогноза рецидивирования МКБ или коррекции проводимой терапии, однако их клиническая значимость до конца еще не определена [21].

Во всех формулах для оценки ИИАМ используются значения параметров сдвоенных ионных комбинаций для выбранной пары ионов кальция и оксалата (промоутеров камнеобразования) и магния и цитрата (ингибиторов литогенеза). Анализ всех возможных комбинаций промоторов и ингибиторов камнеобразования показали, что для образования кальций-оксалатного камня достаточно нормального суточного количества экскретируемого кальция, что является наиболее значимым фактором литогенеза [22].

Большое количество методических подходов к оценке степени риска камнеобразования диктует необходимость создания простого способа расчета ИААМ не только для врачей урологов поликлинического звена, но и семейных врачей, врачей общей практики и других специалистов, осуществляющих амбулаторное наблюдение за пациентами группы риска развития или рецидива уролитиаза. С этой целью нами проведен математический анализ параметров ИИАМ при помощи современных компьютерных технологий, определены наиболее значимые из них и предложен простой и наглядный способ расчета риска камнеобразования в виде номограммы.

*Цель работы:* Выполнить математический анализ переменных составляющих индекс ионной активности мочи при кальций-оксалатном уролитиазе с помощью современных компьютерных технологий, определить значимые параметры и создать простой способ расчета риска камнеобразования в виде номограммы.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Для расчета ИИАМ по методу Н.Г. Tiselius, как апробированного способа оценки риска камнеобразования, мы использовали компьютерную программу Mathcad V.15, ориентированную на подготовку интерактивных документов с вычислениями и последующим визуальным графическим сопровождением, которое можно переработать в номограмму. Согласно теории построения номограмм произведение двух переменных величин можно определить по Z-номограмме с двумя параллельными равномерными шкалами и одной наклонной неравномерной шкалой, что непосредственно следует из свойств проективной шкалы (шкалы результата произведения), параллельной исходной равномерной шкале. В соответствии с исследуемой формулой (1), в качестве исходной равномерной шкалы с модулем (масштабом) мы приняли значения оксалата, а для равномерной проективной шкалы результата выбрали табличные значения  $Ca^{0,84} \cdot Ox$ . Разметку неравномерной наклонной шкалы кальция осуществляли, соединяя две любые точки на параллельных шкалах прямой линией, пересечение которой с этой шкалой отмечали пометкой (штрихом) и обозначали соответствующим значением Ca из таблицы.

## РЕЗУЛЬТАТЫ

Непосредственное применение формулы Н.Г. Tiselius (1) в клинической практике встречает затруднение не только из-за математической сложности, но и из-за неоднозначности трактовки получаемых результатов, поскольку предложенная формула, как любая математическая модель (в нашем случае мультипликативная модель степенных функций показателей) справедлива лишь в определенном диапазоне изменений, входящих в нее переменных.

При расширении диапазона изучаемых показателей концентраций электролитов, данное уравнение неизбежно порождает конфликт математического содержания исследуемой модели с физиологической сутью описываемого ею процесса. Несомненно, любой из изучаемых показателей, не может полностью отсутствовать в биологических жидкостях (в моче), однако установленные калибровки приборов могут не выявить минимальное количество изучаемого вещества, что приводит к его нулевому значению. Например, это часто встречается при изучении концентраций цитрата мочи, что и подтверждает выдвинутый нами тезис о математическом конфликте – деление на ноль, так как  $Cit^{-0,22} = 1/Cit^{0,22}$ .

На рисунке 3 представлены зависимости  $Ca^{0,84}$ ,  $Cit^{-0,22}$  и  $Mg^{-0,12}$  от их суточной экскреции. Из рассмотрения этих зависимостей следует, что снижение концентрации антилитогенных факторов ниже 1,0 ммоль/сут может увеличивать  $AP[CaOx]$  вплоть до бесконечности (левая верхняя часть зависимостей). Важно отметить, что любые увеличения концентрации магния и цитрата в моче больше 1,0 ммоль/сут, особенно в области их референтных значений (от 2,5 до 5,7 ммоль/сут) и выше, не влияют на  $AP[CaOx]$ , так как значения соответствующих степенных зависимостей  $Mg^{-0,12} = f(Mg)$  и  $Cit^{-0,22} = f(Cit)$  остаются по сути неизменными, в отличие от кальция, для которого характерна практически пря-

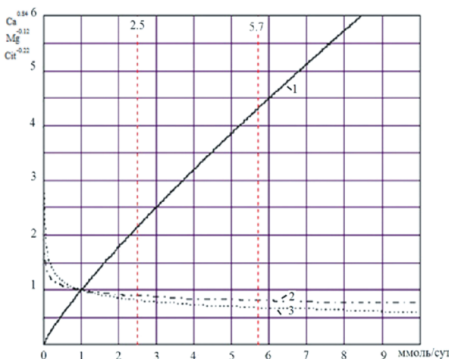


Рис. 3. Зависимости:  $Ca^{0,84}$  (1),  $Mg^{-0,12}$  (2) и  $Cit^{-0,22}$  (3) от их суточной экскреции

мо пропорциональная зависимость  $Ca^{0,84} = f(Ca)$ .

В соответствии с заявленной целью нашей работы расчет предложенной сложной функциональной зависимости  $AP[CaOx] = f(Ca, Ox, Cit, Mg, V_{мочи})$  можно заменить простыми геометрическими построениями (прикладывания линейки) с использованием соответствующих номограмм как это часто делается в практической медицине, в том числе и в урологии [25]. Для создания этих, как правило, Z-номограмм используются таблично заданные значения произведения исходных переменных. Причем, сами таблицы служат не только для проверки точности геометрических построений, но и имеют самостоятельное значение. Поэтому было принято решение сначала преобразовать формулу (1) в удобную для расчета таблиц форму.

После несложных замен и вычислений формула (1) приобретает следующий вид:

$$AP[CaOx] = (2 \cdot k_l \cdot k_{al}) / V, \quad (2)$$

где  $k_l = Ca^{0,84} \cdot Ox$  – произведение литогенных факторов,  $k_{al} = 0,94 \cdot Cit^{-0,22} \cdot Mg^{-0,12}$  – произведение антилитогенных факторов, а  $V$  – суточный объем мочи. В широком диапазоне изменения переменных  $Ca$ ,  $Ox$ ,  $Cit$  и  $Mg$  с помощью прикладного математического пакета Mathcad V.15 были рассчитаны матрицы<sup>1)</sup> (таблицы) зна-

чений  $k_l$  и  $k_{al}$ , которые и были использованы для построения номограмм.

На рис. 4 представлена полная номограмма для оценки  $AP[CaOx]$  с учетом всех переменных, входящих в формулу (2). Она представляет собой последовательность (слева направо) четырех Z-номограмм, важнейшими и определяющими из которых являются, конечно, первая – для расчета  $k_l = Ca^{0,84} \cdot Ox$  и вторая – для учета  $V$  согласно формуле (2).

В каждой из четырех Z-номограмм исходная шкала и параллельная ей проективная шкала результата умножения принимались равномерными с требуемым модулем (масштабом), а масштаб наклонной неравномерной шкалы зависел от расстояния между ними, как принято в теории построения номограмм [23,24]. В частности, для первой номограммы в качестве исходной была принята равномерная шкала  $Ox$  с учетом возможного малого диапазона его изменения, а масштаб равномерной проективной шкалы результата  $k_l = Ca^{0,84} \cdot Ox$  был обусловлен его табличными значениями. Расстояние между этими шкалами определяло угол наклона (характер нелинейности) неравномерной шкалы  $Ca$ , а пометки (штрихи) на ней находили, соединяя прямой две точки на параллельных шкалах согласно матрице значений  $k_l = f(Ca, Ox)$ . ■

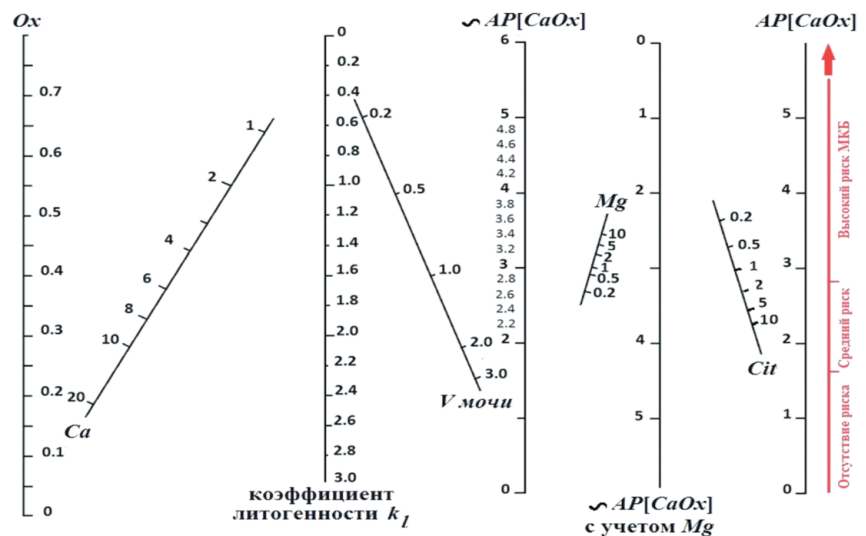


Рис. 4. Полная номограмма для определения  $AP[CaOx]$

<sup>1)</sup> Объем статьи не позволяет показать эти матрицы, имеющие самостоятельное значение для точного расчета  $AP[CaOx]$

Разработанная полная номограмма позволяет уже на стадии амбулаторного приема конкретного пациента, зная лабораторные значения всех рассмотренных выше показателей мочи, без проведения каких-либо вычислений лишь в результате простых геометрических действий оценить риск наличия у него МКБ.

Соответствующий диагностический алгоритм можно проиллюстрировать на конкретном примере:

По данным лабораторных исследований у пациента суточная экскреция (в ммоль/сут): Ca = 6,0, Ox = 0,55, Mg = 0,5, Cit = 2,0 и V = 2,0 л. На первом наиболее важном диагностическом этапе, проводя прямую линию через точку 0,55 на шкале Ox и точку на шкале Ca = 6 до пересечения со шкалой литогенности  $k_1$ , получаем пометку (значение  $k_1$ ), равную 2,5, а проводя через нее и точку 2 на шкале V до пересечения с третьей параллельной шкалой  $1,88k_1/V$ , находим, как следует из формулы (2), предварительное значение ИИАМ ( $\approx AP[CaOx]$ ) = 2,2.

Это значение на втором диагностическом этапе аналогично уточняется по двум последним номограммам, используя значения Mg и Cit. В конечном итоге получим значение  $AP[CaOx] = 2,1$ . Точный расчет по модели H.G. Tiselius (1) дает величину  $AP[CaOx]$ -index, равную 2,15, что свидетельствует, с одной стороны, о практической значимости предлагаемой номограммы, а с другой стороны, указывает на возможность предварительной оценки  $AP[CaOx]$  лишь по первым двум номограммам.

## ВЫВОДЫ

1. Перевод формулы H.G. Tiselius и его последующая переработка в графическое изображение позволяет в клинической практике упростить оценку риска камнеобразования на амбулаторном приеме, что позволяет индивидуально подходить к лечению конкретного пациента. Разработанную номограмму можно представить на бумажном носителе

(в том числе и в упрощенном виде);

2. При значении антилитогенных факторов (магния и цитрата) – экскреция 1,0 ммоль/сут и выше не оказывает значимого влияния на величину  $AP[CaOx]$ ;

3. Быстрая оценка риска развития, прогрессирования или рецидивирования кальций-оксалатного уролитиаза позволяет дать конкретные рекомендации пациенту сразу на амбулаторном приеме (низкая степень риска – отсутствие терапии, средняя степень риска – проведение монотерапии растительными средствами, высокая степень риска – фармакологическая коррекция выявленных нарушений лекарственными препаратами);

4. Оценка ИИАМ может проводиться пациентом самостоятельно после получения данных лабораторного обследования и отчетливо показывает зависимость коэффициента литогенности мочи от суточного объема потребляемой жидкости, что повышает комплаентность в лечении. ■

**Ключевые слова:** уролитиаз, мочекаменная болезнь, риск камнеобразования, ионная активность мочи, номограмма.

**Key words:** urolithiasis, risk of stone formation, ionic urine activity, nomogram.

### Резюме:

**Введение.** Для оценки степени риска заболевания и эффективности проводимого лечения существует необходимость использования инструментов оценки активности камнеобразования. Для этого было предложено большое количество диагностических тестов и коэффициентов индекса ионной активности мочи (ИИАМ), отражающих соотношение промоторов и ингибиторов камнеобразования. В 2010 году одобрен ИИАМ, предложенный H.G. Tiselius и обозначенный как  $AP[CaOx]$ -index, в расчете которого лежит формула отношения литогенных а антилитогенных свойств мочи. Другие известные типы расчета ИИАМ основаны на моделях термодинамического равновесия и используют до 23 переменных с использованием компьютерных программ EQUILL и JESS. Данные методики не нашли широкого распространения из-за большого количество переменных и необходимости использовать вычислительную технику. Попытки упростить методику привели созданию иных способов расчета: Боннский индекс кристаллизации (BRI), относительная перенасыщенность мочи (ОПМ), начальная скорость кристаллообразования (НСК), упрощенный индекс H.G. Tiselius.

**Материалы и методы.** Для расчета ИИАМ по методу H.G. Tiselius, как апробированного способа оценки риска камнеобразования, мы использовали компьютерную программу Mathcad V.15, ориентированную на подготовку интерактивных документов с вычислениями и последующим визуальным графическим

### Summary:

#### A normographic method for calculating urinary ion activity in patients with calcium oxalate urolithiasis

A.B. Batko, V.N. Zaboyn

**Aim.** In clinical practice urolithiasis is usually confirmed by X-ray techniques or by an indication of stone discharge. However, this approach does not allow to detect the stages preceding concret formation. In order to evaluate the morbidity risk and the effectiveness of treatment, it is necessary to estimate the activity of stone formation. A large number of diagnostic tests and coefficients for calculating urinary ion activity index (UIAI) were proposed, which comprise the relationship between promoters and inhibitors of stone formation. The  $AP[CaOx]$  index proposed by H.G. Tiselius was approved in 2010, which is based on a relationship between lithogenic and anti-lithogenic properties of urine. Other well-known methods of UIAI calculation, which are possible to employ with the EQUILL and JESS software, are based on models of thermodynamic equilibrium and operate up to 23 variables. Due to the high number of variables and the need for computing equipment, these techniques were not brought into common use. The attempts to simplify the technique have led to the development of other methods of calculation: the Bonn risk index (BRI), urinary relative supersaturation (URS), initial speed of crystal formation (ISCF) and the simplified Tiselius index.

**Materials and methods.** For UIAI calculation, as proposed by H.G. Tiselius (an approved method for evaluating the risk of stone formation), we used Mathcad V.15 software, which is aimed at preparation of interactive doc-

сопровождением, которое можно переработать в номограмму.  
**Результаты:** С помощью прикладного математического пакета Mathcad V.15, рассчитаны матрицы изучаемых переменных ИИИМ и создано графическое изображение в виде простой номограммы оценки риска уrolитиаза.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

uments followed by mathematical analysis and visual graphic representation, which can be transformed into a normogram.  
**Results.** We have calculated the matrices of UIAI variables using the mathematical software Mathcad V.15. A graphical presentation of a simple nomogram reflecting a risk of urolithiasis was also created.

Authors declare lack of the possible conflicts of interests.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Константинова О.В., Шадеркина В.А. Эпидемиологическая оценка мочекаменной болезни в амбулаторной урологической практике. *Экспериментальная и клиническая урология* 2015;(1):11-14.
2. Аполихин О.И., Сивков А.В., Бешлиев Д.А., Солнцева Т.В., Комарова В.А., Зайцевская Е.В. Анализ урологической заболеваемости в Российской Федерации в 2002-2009 годах по данным официальной статистики. *Экспериментальная и клиническая урология* 2011;(1):4-10.
3. 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):4-9.
4. Вошула В.И. Мочекаменная болезнь. Этиотропное и патогенетическое лечение, профилактика. Минск; 2007, 268 с.
5. Колпаков И.С. Консервативное лечение мочекаменной болезни. М: МИА; 2009, 148 с.
6. Батько А.Б., Колмакова Е.В. Оптимизация лечебной тактики у больных с различными формами метаболических нарушений при мочекаменной болезни. *Профилактическая и клиническая медицина* 2011;40(3):456-457.
7. Назаров Т.Х., Тагиров Н.С., Васильев А.Г., Батько А.Б. Диагностика и коррекция метаболических нарушений при уrolитиазе. *Фарматека* 2014;(4):28-31
8. Гусакова Д.А., Калинин С.Ю., Камалов А.А., Тишова Ю.А. Факторы риска мочекаменной болезни у больных с метаболическим синдромом. *Экспериментальная и клиническая урология* 2013;(2):61-64.
9. West B, Luke A, Durazo-Arvizu RA, Cao G, Shoham D, Kramer H. Metabolic syndrome and self-reported history of kidney stones: the National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES-III) 1988-1994. *Am J Kidney Dis* 2008;51(5):741-747. doi: 10.1053/j.ajkd.2007.12.030
10. Батько А.Б. Артериальная гипертензия и мочекаменная болезнь: патогенетические параллели. *Terra Medica* 2013;(1):44-48.
11. Tiselius HG. Solution chemistry of supersaturation. In: Coe F.L., Favus M.J., Pak C.Y.C., Parks H.G., Preminger G.M. *Kidney Stones: Medical and Surgical Management*. Philadelphia: Lippincott-Raven, 1996, P. 33-54.
12. Tiselius HG. Risk formulas in calcium oxalate urolithiasis. *World J Urol* 1997;(15):176-185.
13. Tatati JJ, Tiselius HG, Albala DM, Urolithiasis. *Basic Stianse and Clinical Practice*. Springer London, 2012.
14. Brown CM, Ackermann DK, Purich DL. EQUIL93: a tool for experimental and clinical urolithiasis. *Urol Res* 1994;(22):119-126.
15. Werness PG, Brown CM, Smith LH, Finlayson B. EQUIL 2: a basic computer program for the calculation of urinary supersaturation. *J Urol* 1985;(134):1242-1244.
16. Laube N, Schneider A, Hesse A. A new approach to calculate the risk of calcium oxalate crystallization from unprepared native urine. *Urol Res* 2000;(28):274-280.
17. Laube N, Hergarten S, Hoppe B, Schmidt M, Hesse A. Determination of the calcium oxalate crystallization risk from urine samples: the BONN Risk Index in comparison to other risk formulas. *J Urol* 2004;(172):355-359. doi:10.1097/01.ju.0000123822.20291.4d
18. Голованов С.А., Сивков А.В., Анохин Н.В., Дрожжева В.В. Подходы к оценке литогенности мочи у пациентов с оксалатным уrolитиазом. *Экспериментальная и клиническая урология* 2015;(2):72-78.
19. Tiselius HG. A proposed method for approximate estimates of the ion-activity products of calcium oxalate and calcium phosphate in spot-urine samples or in urine samples collected during less well defined periods of time. *Urolithiasis* 2013;41(2):105-109. doi: 10.1007/s00240-012-0524-9
20. Tiselius HG, Ferraz RR, Heilberg IP. Simplified estimates of ion-activity products of calcium oxalate and calcium phosphate in mouse urine. *Urol Res* 2012;40(4):285-291. doi: 10.1007/s00240-011-0443-1
21. Лисовая Н.А. Лабораторные подходы к выявлению мочекаменной болезни. *Terra Medica* 2006;1(9):6-11.
22. Жариков А.Ю., Брюханов В.М., Зверев Я.Ф., Лампатов В.В. Современные методы моделирования оксалатного нефролитиаза. *Нефрология* 2008;12(4):28-35.
23. Глаголев Н.А. Курс номографии. М: Высш. школа 1961:270.
24. Лысенко А.В. Построение номограмм: методические указания. Курск 2016:18.
25. Черняев В.А., Иванова Е.О. Номограммы для урологов: как и для чего они создаются. *Урология сегодня* 2010;4(8):1-2

## REFERENCES (1-8, 10, 18, 21-25)

1. Konstantinova O.V., Shaderkina V.A. Epidemiologicheskaya otsenka mochekamennoy bolezni v ambulatortnoy urologicheskoy praktike. [Epidemiological evaluation of the urolithiasis in outpatient practice]. *Eksperimentalnaya i klinicheskaya urologiya* 2015;(1):11-14. (In Russian)
2. Apolihin O.I., Sivkov A.V., Beshliev D.A., Solntseva T.V., Komarova V.A., Zaytsevskaya E.V. Analiz urologicheskoy zaboлеваemosti v Rossiyskoy Federatsii v 2002-2009 godah po dannym ofitsialnoy statistiki. [Analysis of Urological Morbidity Rate in Russian Federation in 2002 - 2009s According to Official Statistics]. *Eksperimentalnaya i klinicheskaya urologiya* 2011;(1):4-10. (In Russian)
3. Apolihin O.I., Sivkov A.V., Solntseva T.V., Komarova V.A. Analiz urologicheskoy zaboлеваemosti v Rossiyskoy Federatsii v 2005-2010 godah. [Analysis of urological morbidity in the Russian Federation within the period of 2005-2010]. *Eksperimentalnaya i klinicheskaya urologiya* 2012;(2):4-9. (In Russian)
4. Voschula V.I. Mochekamennaya bolezni. Etiotropnoe i patogeneticheskoe lechenie, profilaktika. [Urolithiasis. Etiotropic and pathogenetic treatment, prevention, 2007, 268 p (In Russian)
5. Kolpakov I.S. Konservativnoe lechenie mochekamennoy bolezni. [Conservative treatment of urolithiasis]. М: МИА; 2009, :148 s. (In Russian)
6. Batko A.B., Kolmakova E.V. Optimizatsiya lechebnoy taktiki u bolnykh s razlichnymi formami metabolicheskikh narusheniy pri mochekamennoy bolezni. [Optimization of therapeutic tactics in patients with various forms of metabolic disorders in urolithiasis]. *Profilakticheskaya i klinicheskaya meditsina* 2011;40(3):456-457. (In Russian)
7. Nazarov T.H., Tagirov N.S., Vasilev A.G., Batko A.B. Diagnostika i korrektsiya metabolicheskikh narusheniy pri urolitiazе. [Diagnosis and correction of metabolic disorders in urolithiasis]. *Farmateka* 2014;(4):28-31 (In Russian)
8. Gusakova D.A., Kalinchenko S.Yu., Kamalov A.A., Tishova Yu.A. Faktory riska mochekamennoy bolezni u bolnykh s metabolicheskim sindromom. [Risk factors for the development of the urolithiasis in patients with the metabolic syndrome]. *Eksperimentalnaya i klinicheskaya urologiya* 2013;(2):61-64. (In Russian)
10. Batko A.B. Arterialnaya gipertenziya i mochekamennaya bolezni: patogeneticheskie paralleli. [Hypertension and urolithiasis: pathogenetic parallels]. *Terra Medica* 2013;(1):44-48 (In Russian)
18. Golovanov S.A., Sivkov A.V., Anohin N.V., Drozhzheva V.V. Podhody k otsenke litogennosti mochi u patsientov s oksalatnym urolitiazom. [Approaches to the urine lithogenicity assessment in patients with oxalate urolithiasis]. *Eksperimentalnaya i klinicheskaya urologiya* 2015;(2):72-78. (In Russian)
21. Lisovaya N.A. Laboratornyye podhody k vyyavleniyu mochekamennoy bolezni. [Laboratory approaches to the detection of urolithiasis]. *Terra Medica* 2006;1(9):6-11.
22. Zharikov A.Yu., Bryuhanov V.M., Zverev Ya.F., Lampatov V.V. Sovremennyye metody modelirovaniya oksalatnogo nefrolitiazа. [Current methods of modeling of oxalate nephrolythiasis]. *Nefrologiya* 2008;12(4):28-35. (In Russian)
23. Glagolev N.A. Kurs nomografi. [Course of nomographs]. М: Vyssh. shkola 1961:270. (In Russian)
24. Lyisenko A.V. Postroenie nomogramm: metodicheskie ukazaniya. [Construction of nomograms: methodical instructions]. Kursk 2016:18. (In Russian)
25. Chernyaev V.A., Ivanova E.O. Nomogrammy dlya urologov: kak i dlya chego oni sozdayutsya. [Nomograms for urologists: how and for what they are created]. *Urologiya segodnya* 2010;4(8):1-2 (In Russian)

# Метаболические факторы риска и формирование мочевых камней. Исследование III: Влияние pH мочи

С.А. Голованов<sup>1</sup>, А.В. Сивков<sup>1</sup>, А.М. Поликарпова<sup>2</sup>, В.В. Дрожжева<sup>1</sup>, М.И. Андрюхин<sup>2</sup>, М.Ю. Просьянников<sup>1</sup>

<sup>1</sup> НИИ урологии интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России

<sup>2</sup> Медицинский институт Российского Университета Дружбы Народов, кафедра урологии и оперативной нефрологии с курсом онкоурологии

## Сведения об авторах:

Голованов С.А. – д.м.н., руководитель группы научно-лабораторного отдела НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава, e-mail: sergey124@mail.ru

Golovanov S.A. – Dr. Sc., head of group of scientific laboratory department, N.A. Lopatkin Scientific Research Institute of Urology and Interventional Radiology – Branch of the National Medical Research Centre of Radiology of the Ministry of Health of Russian Federation, e-mail: sergey124@mail.ru

Сивков А.В. – к.м.н., заместитель директора по научной работе НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, e-mail: uroinfo@yandex.ru

Sivkov A.V. – PhD, deputy director on scientific work of N.A. Lopatkin Scientific Research Institute of Urology and Interventional Radiology – Branch of the National Medical Research Centre of Radiology of the Ministry of Health of Russian Federation, e-mail: uroinfo@yandex.ru

Поликарпова А.М. – аспирант кафедры урологии и оперативной нефрологии с курсом онкоурологии медицинского института Российского Университета Дружбы Народов, e-mail: any.polykarpova@gmail.com

Polikarpova A.M. – PhD student of the department of urology and operative nephrology with oncology course, Medical Institute, RUDN-University; e-mail: any.polykarpova@gmail.com

Дрожжева В.В. – старший научный сотрудник научно-лабораторного отдела НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России; e-mail: drozhzhevavv@mail.ru

Drozhzheva V.V. – researcher of scientific Laboratory Department of N.A. Lopatkin Scientific Research Institute of Urology and Interventional Radiology – Branch of the National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of Russian Federation; e-mail: drozhzhevavv@mail.ru

Андрюхин М.И. – д.м.н., профессор кафедры урологии и оперативной нефрологии с курсом онкоурологии медицинского института Российского Университета Дружбы Народов, e-mail: valeriya-andrew@mail.ru

Andryukhin M.I. – Dr. Sc., professor of the department of urology and operative nephrology with oncology course, Medical Institute, RUDN-University, e-mail: valeriya-andrew@mail.ru

Просьянников М.Ю. – к.м.н., зав. отделом мочекаменной болезни НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, e-mail: prosyannikov@gmail.com

Prosyannikov M.Yu. – PhD, Head of Department of urolithiasis of N.A. Lopatkin Scientific Research Institute of Urology and Interventional Radiology – Branch of the National Medical Research Centre of Radiology of the Ministry of Health of Russian Federation, e-mail: prosyannikov@gmail.com

Важным фактором, способным оказывать модулирующее влияние на образование камней в почках является pH мочи. Этот показатель используется как для оценки риска камнеобразования, так и для контроля результата противорецидивного лечения у пациентов с мочекаменной болезнью (МКБ) [1,2]. В норме моча слегка кислая с pH в среднем около 6,0, хотя кислотность ее у здорового человека может варьировать от 4,5 до 8,0 [3,4]. Кислотность мочи может изменяться при таких заболеваниях, как опухоли уротелия, нарушения обмена веществ и мочекаменная болезнь [5,7]. При МКБ, как установлено, кислотность мочи способна влиять на различные стадии камнеобразования, включая кристаллизацию, рост, агрегацию и ретенцию камня в мочевых путях

[8-10]. Кроме того, pH мочи является важным фактором, который может способствовать формированию твердой (кристаллической) фазы и оказывать литолитический эффект в отношении мочевых камней [11,12]. Формирование некоторых типов мочевых камней, (оксалатных, фосфатных, уратных, цистиновых) в значительной степени зависит от pH мочи [1,8,12]. Щелочная реакция мочи pH мочи способствует формированию фосфат-содержащих камней, тогда как кислая pH мочи связана с образованием уратных и цистиновых камней [13,14].

Однако кислотность мочи является не единственным фактором, определяющим способность мочи к камнеобразованию, то есть, ее литогенные свойства. Повышение литогенности мочи происходит при нарушении экскреции различных ионов и веществ, способных влиять

на камнеобразование [15]. Известен целый ряд различных ионов и веществ, нарушение экскреции которых с мочой, может повышать литогенный потенциал мочи, который, по-видимому, является результатом взаимного влияния друг на друга как метаболических, так и физико-химических факторов, включая pH мочи [15].

В опубликованных ранее работах исследовали зависимость формирования камней определенной химической природы от интенсивности воздействия таких метаболических факторов риска МКБ, как кальциурии, уратурии, фосфатурии и магнийурии [16,17].

*Цель работы:* учитывая важное модифицирующее влияние pH мочи на литогенез, исследовать влияние этого физико-химического фактора на выраженность изучаемых метаболических факторов риска камнеобразования, а также на частоту и

риск формирования мочевых камней различных метаболических типов.

### МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Обследовано 636 больных МКБ (274 мужчин и 362 женщины в возрасте от 16 до 77 лет). Минеральный состав мочевых конкрементов и метаболические показатели определяли методами описанными ранее [16], pH утренней мочи определяли на анализаторе AutionMaxAX-4280 (фирмы Arscay, Япония). Значения показателей pH мочи были разделены на семь диапазонов, которые использовали в качестве факторов в дисперсионном анализе (модуль ANOVA программы Statistica v.10), а величины суточной экскреции кальция, мочевой кислоты, фосфатов, магния и процент содержания некоторых минералов в мочевых камнях в качестве зависимых переменных. Классификацию мочевых камней проводили по преобладающему минеральному компоненту (более 50% всей минеральной основы) [18-20].

### РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты анализа показывают, что величина pH мочи оказывает заметное влияние на частоту образования камней различных метаболических типов у пациентов с МКБ (рис. 1).

Можно заметить, что с повышением величины показателя pH мочи и смещением реакции мочи в щелочную сторону происходит некоторое снижение частоты выявления кальций-оксалатных камней у пациентов с МКБ (рис. 1). Корреляционный анализ, проведенный по семи диапазонам pH, указывает на такую тенденцию ( $r = -0,739$ ;  $p = 0,0576$ ). Однако более детальный анализ позволяет выявить следующие особенности. При росте pH от 5,9-6,0 до pH 7,0-9,0 статистически достоверного возрастания частоты выявления оксалатных камней не наблюдается. Смещение pH мочи в кислую сторону (от 5,9-6,0 до 4,8-5,0) вызывает рост случаев выявления оксалатных камней среди пациентов с МКБ на 70,4-79,6% ( $p < 0,01$ ).

Известно, что веделлит является основной минеральной фазой кальций-оксалатных мочевых камней. Как было установлено в настоящей работе, доля веделлита в оксалатных камнях с преобладанием оксалатного компонента более 70%, составляла 80,2%, а веделлита – 11,3%. В камнях, представленных на 100% оксалатной минеральной фазой, доля веделлита была еще выше – 92,2%, а веделлита – только 7,8%.

Анализ содержания оксалатов в мочевых камнях как функции величины pH мочи подтверждает факт учащения случаев оксалатного уро-

литиаза при повышении кислотности мочи (рис. 2). Сдвиг pH мочи в кислую сторону (от 5,9-6,0 до 4,8-5,0) ведет к увеличению доли веделлита в камнях (рис. 2А). Динамика накопления веделлита в конкрементах имеет противоположный характер, свидетельствуя о накоплении этого минерала в камнях при защелачивании мочи от pH 5,1-5,3 до pH 6,1-6,9 (рис. 2В). Как было отмечено, веделлит практически полностью представляет оксалатный компонент в камнях, поэтому доля оксалатов в мочевых камнях также увеличивается при повышении кислотности мочи (рис. 2С).

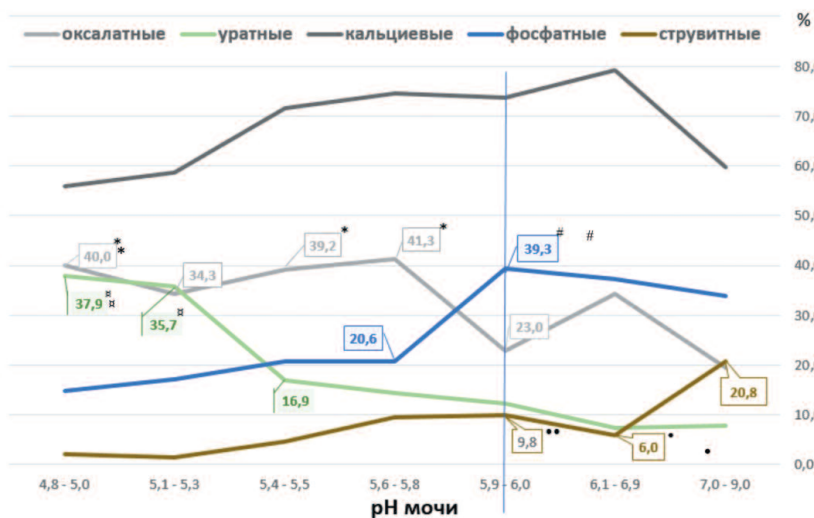


Рис. 1. Частота выявления основных типов камней (в %) при различных величинах pH мочи. \* $p < 0,01$  vs. pH 5,9-6,0 (для оксалатных камней); # $p < 0,02$  vs. pH 5,9-6,0 (для фосфатных камней);  $\circ p < 0,003$  vs. pH 5,4-5,5 (для уратных камней); • $p < 0,015$  vs. pH 7,0-9,0, •• $p < 0,03$  vs. pH 7,0-9,0 (для струвитных камней)

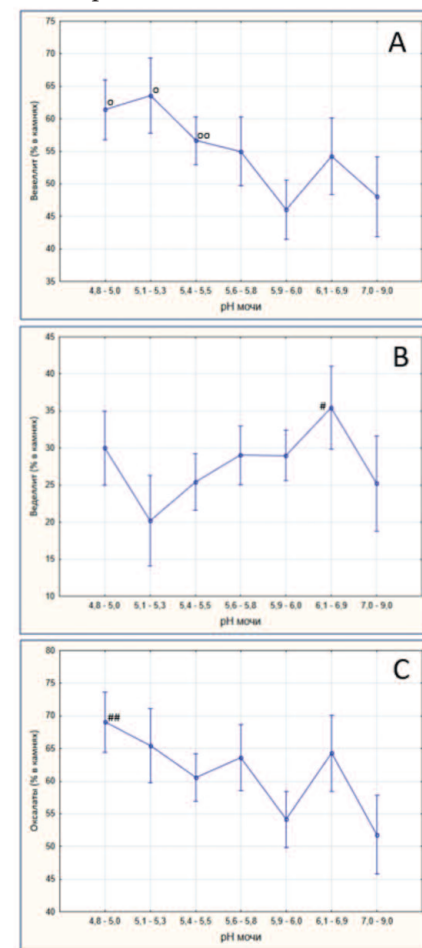


Рис. 2. Доли (в %) веделлита (А), веделлита (В) и оксалатного минерального компонента (С) в мочевых камнях при различных значениях pH мочи. Данные представлены как  $M \pm m$  (средние со стандартными ошибками средних, обозначенными вертикальными линиями)  $\circ p < 0,02$  vs. pH 5,9-6,0;  $\infty p < 0,07$  vs. pH 5,9-6,0; # $p < 0,068$  vs. pH 5,1-5,3; ## $p < 0,02$  vs. pH 5,9-6,0

Полученные данные согласуются с результатами экспериментальных исследований. Было установлено, что кристаллы кальция оксалата моногидрата (веделлита) наиболее

активно образовывались при кислотных значениях рН (начиная с рН 4,0) и наименее интенсивно – при щелочных значениях (при рН 7,0-8,0) [21]. При этом различия по таким параметрам, как объем образующихся кристаллов, их число и масса отличались в 2-3 раза и более.

Таким образом, снижение показателя кислотности мочи ниже рН 6,0 способно повышать риск развития оксалатного уролитиаза. Очевидно, этот литогенный эффект реализуется путем модифицирующего влияния сдвигов рН мочи на другие метаболические факторы риска камнеобразования, и в первую очередь, на интенсивность кальциурии.

Анализ влияния рН мочи на показатели экскреции некоторых литогенных веществ и ионов показал, что повышение экскреции кальция с мочой наблюдается при снижении рН мочи со значений 5,9-6,0 до 5,4-5,5, достигая максимума при рН равным 5,6-5,8 (рис. 3). Интересно отметить, что именно при этих значениях рН и максимальных значениях кальциурии наблюдается максимальная активность формирования оксалатных камней у пациентов с МКБ (рис. 1). Высокая частота выявления оксалатных камней у пациентов сохраняется прак-

тически постоянной, колеблясь от 40,0% до 41,3%, при дальнейшем повышении кислотности мочи вплоть до рН 4,8-5,0, несмотря на значительное уменьшение кальциурии в 1,42 раза (рис. 1,3).

Таким образом, в усилении оксалатного литогенеза снижение рН мочи (ниже 6,0) играет более значительную роль, чем повышенная экскреция кальция.

Действительно, в диапазоне рН от 5,9-6,0 до 5,6-5,8 повышение оксалатного литогенеза усугубляется кальцийурией (от 4,92 до 6,29 мМоль/сут), снижение которой должно стать целью противорецидивной терапии. При значениях рН от 5,6-5,8 до 5,4-5,5 метафилактика оксалатного уролитиаза в большей степени должна быть направлена на коррекцию нарушений рН мочи, поскольку в этих условиях даже понижение уровня кальциурии существенно не влияет на уменьшение частоты формирования оксалатных камней (рис. 1,3).

В отличие от оксалатных камней формирование фосфатных конкрементов, представленных карбонатапатитом, усиливается при защелачивании мочи. При максимальных значениях кальциурии и фосфатурии, наблюдаемых при рН 5,6-5,8, отмечается невысокая частота

выявления фосфатных камней из карбонатапатита (20,6%) у пациентов с МКБ (рис. 1,3). Наибольшая частота фосфатного уролитиаза отмечается при увеличении рН до 5,9-6,0 (39,3%,  $p < 0,02$ , рис. 1). Наблюдаемое при этом снижение уровней экскреции кальция и фосфатов свидетельствует о ведущей роли защелачивания мочи в формировании фосфатных камней (рис. 1,3). Это позволяет считать, что основной целью метафилактики этого типа камней должно стать поддержание рН мочи пациента в пределах от 5,6-5,8 до 5,4-5,5, а не борьба с сопутствующими кальциурией и фосфатурией, практически не влияющими на фосфатный литогенез.

Роль защелачивания мочи в формировании камней из карбонатапатита иллюстрирует рисунок 4. По мере увеличения рН мочи и ее защелачивания наблюдается прогрессивный рост доли карбонатапатита (фосфатного компонента) как в конкрементах в целом (рис. 4 А), так и в смешанных оксалатно-фосфатных кальциевых камнях (рис. 4 В). Подобные результаты были получены в других работах [22,23].

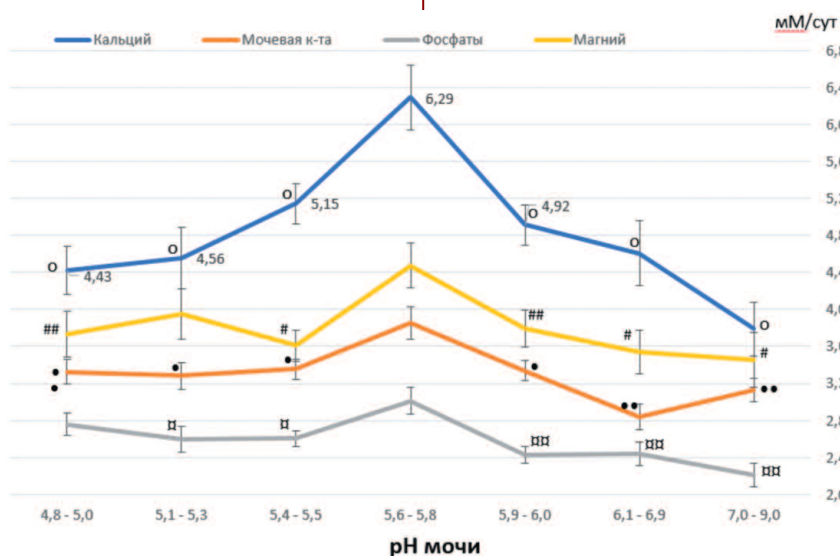


Рис.3. Показатели экскреции кальция, мочевой кислоты, фосфатов и магния (в мМ/сут) при различных значениях рН мочи. Значения экскреции фосфатов приведены как мМ/сут  $\times 10^{-1}$ . Данные представлены как  $M \pm m$  (средние со стандартными ошибками средних, обозначенными вертикальными линиями).  $op < 0,005$  vs. рН 5,6-5,8;  $\#p < 0,02$  vs. рН 5,6-5,8;  $\#\#p < 0,057$  vs. рН 5,6-5,8;  $\bullet p < 0,009$  vs. рН 5,6-5,8;  $\bullet\bullet p < 0,0006$  vs. рН 5,6-5,8;  $\bullet\bullet\bullet p < 0,03$  vs. рН 5,6-5,8;  $\bullet\bullet\bullet p < 0,003$  vs. рН 5,6-5,8

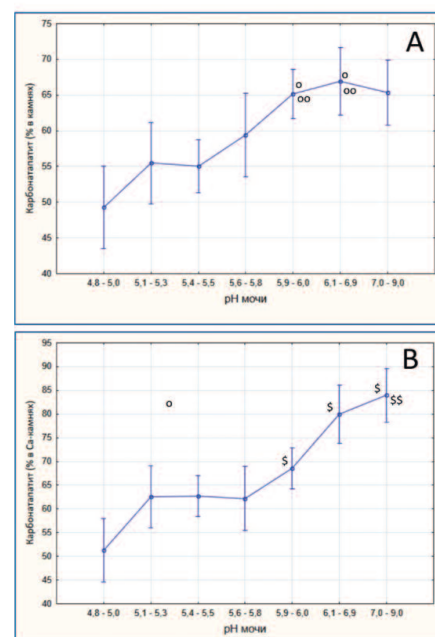


Рис. 4. Содержание карбонатапатита (в %) в мочевых камнях (А) и в смешанных кальциевых оксалатно-фосфатных камнях (В) при различных значениях рН мочи. Данные представлены как  $M \pm m$  (средние со стандартными ошибками средних, обозначенными вертикальными линиями).  $op < 0,03$  vs. рН 4,8-5,0;  $oop < 0,05$  vs. рН 5,6-5,8;  $\$p < 0,035$  vs. рН 4,8-5,0;  $\$\$p < 0,02$  vs. рН 5,6-5,8



Влияние сдвигов pH мочи на частоту выявления у пациентов кальциевых (смешанных оксалатно-фосфатных) камней не вполне однозначно. Как отмечалось, формирование оксалатного или фосфатного компонента в этих камнях регулируется разнонаправленными сдвигами pH мочи. Несмотря на то, что снижение частоты выявления кальциевых камней наблюдается при pH мочи ниже 5,4-5,5 и выше pH 6,1-6,9 (рис. 1), поддержание pH в этих пределах вряд ли следует рекомендовать в целях метафилактики, поскольку в этих условиях появляется опасность активации уратного или струвитного камнеобразования, соответственно.

Частота выявления случаев уратного уролитиаза имеет тесную связь со сдвигами pH мочи. Процент обнаружения уратных камней у пациентов постепенно возрастает при снижении pH мочи с щелочных значений этого показателя (7,0-9,0) до кислых значений (4,8-5,0), (рис. 1). Корреляционный анализ указывает на достаточно тесную обратную зависимость между изменениями pH мочи в семи выбранных диапазонах значений pH и частотой образования уратных камней ( $r = -0,815$ ,  $p = 0,0255$ ).

Особенно заметный прирост частоты случаев возникновения уратного уролитиаза наблюдается при снижении pH мочи ниже 5,4-5,5 (рис. 1). При этом частота выявления уратных камней возросла более чем в 2 раза – с 16,9% до 35,7-37,9% (рис. 1,  $p < 0,003$ ).

Уратный уролитиаз обычно связан с постоянно низким pH мочи, который наблюдается почти у всех пациентов с уратными камнями, несмотря на то, что у большинства больных экскреция уратов не нарушается [24,25].

Как было отмечено в настоящей работе, частота выявления случаев уратного уролитиаза не возросла при максимуме экскреции мочевой кислоты (рис. 1, значение pH 5,6-5,8), что подтверждает веду-

щую роль низких значений pH мочи в уратном литогенезе по сравнению с повышенной экскрецией уратов [26,27]. Действительно, при pH 5,0 мочевая кислота может образовывать кристаллы при весьма низкой молярной концентрации – около 2 ммоль/л, тогда как при pH 5,9-6,0 для ее кристаллизации требуется уже концентрация 4 ммоль/л и более [28].

Константа диссоциации мочевой кислоты (pKa) соответствует 5,5 [27,29]. Поэтому при pH мочи менее 5,5 мочевая кислота становится нерастворимой и в зависимости от ее концентрации в моче формируются кристаллы безводной кислоты или дигидрата мочевой кислоты [30]. Эту зависимость иллюстрирует рисунок 5, где большая часть уратных камней, представленных как чистыми 100% уратами, так и камнями с преобладание уратного компонента (>60% состава), формируется при кислых значениях pH мочи.

Обращает на себя внимание факт совпадения высокой частоты оксалатного и уратного уролитиаза при pH мочи ниже 5,5 (рис. 1). Известно, что кристаллы безводной

мочевой кислоты могут служить гетерогенными центрами (нуклеантами) для образования кристаллов кальция оксалата моногидрата (вевеллита), особенно при перенасыщенности мочи оксалатом и кальцием в условиях дефицита ингибиторов кристаллообразования [31,32]. Способность мочевой кислоты выполнять роль гетерогенного нуклеанта для кристаллов вевеллита гораздо выше, чем у муцина (гликопротеида) или клеточного детрита, однако ниже, чем у некоторых солей кальция [31]. Более того, мочевая кислота была обнаружена как минорный компонент в центральной части вевеллитных камней, ядре [33], что указывает на ее участие в оксалатном литогенезе и объясняет высокую частоту выявления оксалатных камней у пациентов при pH мочи ниже 5,5, в том числе и вевеллитных, камней, составляющих более 90% всех оксалатных конкрементов.

Отсюда понятно, что при кислых значениях pH мочи относительный риск формирования оксалатных и уратных камней повышен в отличие от щелочных значений pH мочи, причем риск формирования

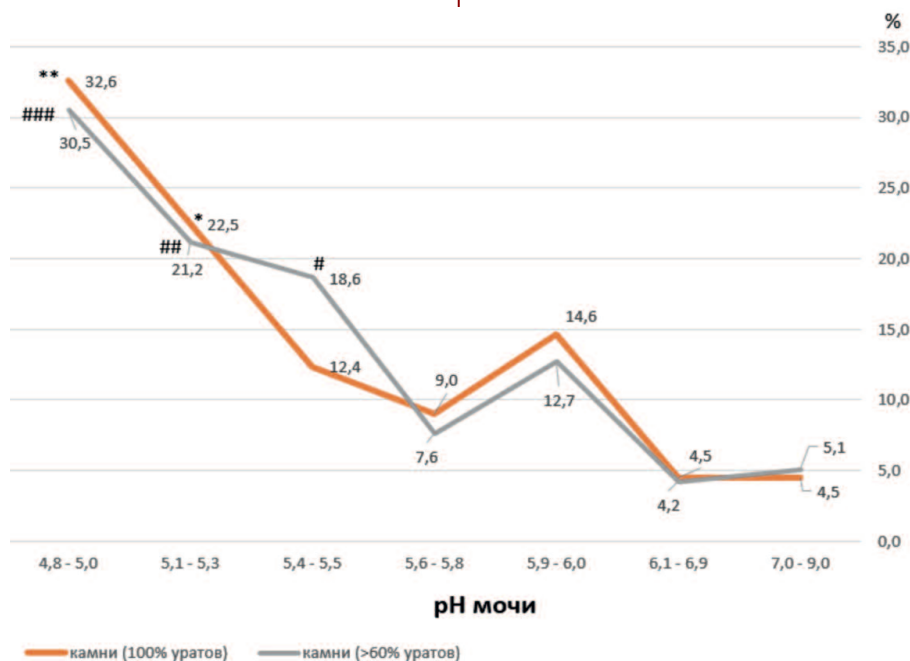


Рис. 5. Преимущественное формирование уратных камней (частота выявления в %) при кислых значениях pH мочи (ниже pH 5,6-5,8).  
 Обозначения: \* $p < 0,02$  vs. pH 5,6-5,8; \*\* $p < 0,02$  vs. pH 5,6-5,8; (для камней, содержащих 100% уратов); # $p < 0,02$  vs. pH 5,6-5,8; ### $p < 0,003$  vs. pH 5,6-5,8; #### $p < 0,00005$  vs. pH 5,6-5,8 (для камней, содержащих более 60% уратов)

уратных камней в 2,4 раза выше, чем оксалатных (табл. 1).

Подобно фосфатным конкрементам, представленным карбонатапатитом, формирование струвитных мочевого камней происходит в щелочной среде. Корреляционный анализ, проведенный в семи диапазонах pH, показывает прямую зависимость частоты выявления струвитных камней по мере нарастания щелочных значений мочи (рис. 1,  $r = 0,889$ ,  $p = 0,0074$ ). С наибольшей частотой струвитные камни обнаруживались при pH мочи 7,0-9,0, то есть, в 3,5 раза чаще, чем у пациентов с pH мочи 6,1-6,9 (рис. 1,  $p < 0,015$ ).

Это связано с тем, что кристаллизация струвита ( $MgNH_4PO_4 \cdot 6H_2O$ ) наблюдается при pH мочи выше 7,0 [34-36], тогда как растворимость струвита возрастает при pH мочи ниже 6,5 [37]. Как известно, главной причиной формирования струвитных камней является инфекция мочевых путей, при которой жизнедеятельность уреазы-продуцирующих микроорганизмов (*Proteus* spp., *Klebsiella pneumoniae* и *Providencia* spp.) приводит к усилению аммониагенеза и сильному защелачиванию мочи [35,38]. Следует отметить, что повы-

шение частоты встречаемости струвитных камней при повышении pH мочи до 7,0-9,0 не было связано с влиянием метаболических факторов риска. Не отмечалось повышения экскреции кальция, мочевой кислоты, а также входящих в состав струвитных камней фосфатов и магния. Более того, экскреция этих веществ и ионов была значительно ниже по сравнению с их максимальными значениями, зарегистрированными в диапазоне pH мочи 5,6-5,8 (рис. 1).

Это свидетельствует о ведущей роли в струвитном литогенезе защелачивания мочи, но не о влиянии на этот процесс известных метаболических факторов риска, экскретируемых с мочой. Кроме того, следует обратить внимание на особую роль pH мочи в регуляции экскреции кальция, мочевой кислоты, фосфатов и магния. Максимальная суточная экскреция этих ионов и мочевой кислоты отмечается при pH мочи 5,6-5,8 и снижается при pH выше или ниже этих значений (рис. 1). Очевидно, диапазон изменения pH мочи 5,4-6,0 можно считать оптимальным для процесса экскреции этих веществ.

Роль pH мочи в регуляции экс-

креции веществ подтверждают результаты длительной метафилактики у пациентов с удаленными струвитными камнями, которым для ацидификации мочи назначался L-метионин [39]. В результате проведенной терапии показатель pH мочи снижался в среднем с 7,5 до 5,5, при этом у больных наблюдалось повышение показателей экскреции магния, мочевой кислоты. Экскреция кальция проявляла тенденцию к повышению ( $p = 0,08$ ). Подобные изменения показателей экскреции при снижении щелочных значений pH мочи были отмечены ранее [17]. В настоящей работе эта зависимость представлена на рисунке 1.

Подобно фосфатным камням из карбонатапатита струвитные мочевого камни склонны образовываться в щелочной моче. Поэтому при щелочных значениях pH мочи относительный риск формирования таких камней повышен по сравнению с кислыми значениями pH. Так, риск образования камней из карбонатапатита при  $pH > 5,5$  в 2 раза выше, чем для мочи с  $pH < 5,6$ . Для струвитных камней показатель относительного риска составляет 3,3 при pH мочи  $> 6,0$ , по сравнению с мочой, имеющей  $pH < 5,9$  (табл.1).

**Таблица 1. Относительный риск образования мочевого камней при выявленных референсных значениях pH мочи**

pH < 5,9		pH > 6,0		RR	95% CI	P
Оксалатные Камни	Всего камней	Оксалатные камни	Всего камней			
138	358	38	144	1,47	1,09-1,99	0,0123
pH < 5,4		pH > 5,5		RR	95% CI	P
Уратные Камни	Всего камней	Уратные камни	Всего камней			
61	165	35	329	3,48	2,40-5,04	< 0,0001
pH > 5,8		pH < 5,6		RR	95% CI	P
Карбонат-апатитные Камни	Всего камней	Карбонат-апатитные Камни	Всего камней			
99	266	53	295	2,07	1,55-2,77	< 0,0001
pH > 6,0		pH < 5,9		RR	95% CI	P
Струвитные Камни	Всего камней	Струвитные Камни	Всего камней			
20	144	15	358	3,31	1,75-6,29	0,0002

Примечание: RR – показатель относительного риска (RelativeRisk); 95% CI – 95% доверительный интервал; p – статистический показатель достоверности различия отношения рисков

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В результате проведенной работы показано, что кислотность мочи способна регулировать суточную экскрецию кальция, мочевой кислоты, фосфатов и магния. Максимальная экскреция этих метаболических факторов риска МКБ отмечается при pH мочи в диапазоне 5,6-5,8 и снижается при смещении выше или ниже от этих значений. Наибольшая частота выявления случаев оксалатного уролитиаза наблюдается при pH 5,6-5,8 и совпадает с максимумом экскреции кальция, что необходимо учитывать при проведении метафилактики. При значениях pH ниже 5,6-5,8 метафилактику оксалатного уролитиаза в большей степени следует направлять на коррекцию нарушений pH мочи, по-

сколькx в этих условиях низкий уровень кальциурии существенно не влияет на оксалатный литогенез.

Наиболее часто уратные камни образуются при pH < 5,4-5,5; карбонатапатитные – при pH > 5,6-5,8;

струвитные – при pH = 7,0-9,0, в то время как в этих условиях наблюдается низкая экскреция метаболических факторов риска. Можно полагать, что кислотность мочи в большей степени способна влиять

на частоту образования уратных и фосфатных камней, нежели изучаемые в работе метаболические факторы риска, что следует учитывать при проведении противорецидивного лечения МКБ. ■

**Ключевые слова:** мочекаменная болезнь, кислотность мочи, факторы риска уролитиаза, метафилактика.

**Key words:** urolithiasis, urine acidity, urolithiasis risk factors, metaphylaxis.

**Резюме:**

**Введение.** Кислотность мочи является важным фактором, способным оказывать модулирующее влияние на образование камней в почках. Формирование некоторых типов мочевых камней, (оксалатных, фосфатных, уратных, цистиновых) в значительной степени зависит от pH мочи. Однако кислотность мочи является не единственным фактором, определяющим способность мочи к камнеобразованию. Литогенный потенциал мочи является результатом взаимодействия различных факторов как метаболических, так и физико-химических, включая pH мочи.

**Цель** данной работы изучить влияния такого физико-химического фактора, как pH мочи на экскреторную активность некоторых литогенных метаболических факторов риска мочекаменной болезни, а также на частоту и риск формирования мочевых камней различных метаболических типов.

**Материал и методы.** Исследован минеральный состав 636 мочевых конкрементов (от 274 мужчин и 362 женщин в возрасте от 16 до 77 лет), а также показатели суточной экскреции с мочой кальция, мочевой кислоты, фосфатов и магния.

**Результаты и обсуждение.** Показано, что при снижении кислотности мочи ниже pH 6,0 частота выявления случаев оксалатного уролитиаза повышается, достигая максимума при pH 5,6-5,8 и совпадая с максимумом экскреции кальция. Высокая частота выявления оксалатных камней у пациентов сохраняется практически постоянной, колеблясь от 40,0% до 41,3%, и при дальнейшем повышении кислотности мочи вплоть до pH 4,8-5,0, несмотря на снижение кальциурии в 1,42 раза. В диапазоне pH от 5,9-6,0 до 5,6-5,8 повышение оксалатного литогенеза может усугубляться кальциурией (от 4,92 до 6,29 ммоль/сут), на снижение которой должна быть направлена противорецидивная терапия. При значениях pH от 5,6-5,8 до 5,4-5,5 метафилактика оксалатного уролитиаза в большей степени должна быть направлена на коррекцию нарушений pH мочи, поскольку в этих условиях даже снижение уровня кальциурии существенно не влияет на уменьшение частоты формирования оксалатных камней.

Частота выявления уратных камней возрастает более, чем в 2 раза при снижении pH мочи ниже 5,4-5,5 и не увеличивается при максимуме экскреции мочевой кислоты, наблюдаемом при pH 5,6-5,8, что подтверждает ведущую роль низких значений pH мочи в уратном литогенезе по сравнению с выраженностью урикурии, а также общие принципы метафилактики уратного литиаза.

Частота обнаружения фосфатных конкрементов, представленных карбонатапатитом, повышается почти в 2 раза при значениях pH мочи выше 5,6-5,8 и не снижается при уменьшении уровня экскреции кальция и фосфатов. Это свидетельствует о ведущей роли защелачивания мочи в формировании фосфатных камней и дает основание полагать, что основной целью метафилактики этого типа камней должно стать поддержание pH мочи пациента в пределах от 5,6-5,8 до 5,4-5,5, а не борьба с сопутствующими кальциурией и фосфатурией, практически не влияющими на фосфатный литогенез.

Наибольшая частота выявления струвитных камней отмечена при резко щелочных значениях pH мочи 7,0-9,0. В этих условиях струвитные камни обнаруживаются в 3,5 раза чаще, чем у пациентов с pH мочи 6,1-6,9. Повышение частоты встречаемости струвитных камней при pH мочи до 7,0-9,0 не зависит от влияния метаболических факторов риска, поскольку экскреция кальция, мочевой кислоты, а также входящих в состав струвитных камней фосфатов и магния была значительно ниже их максимальных значений в диапазоне pH мочи 5,6-5,8.

**Заключение.** Полученные данные свидетельствуют о регулирующем влиянии pH мочи на образование мочевых камней различных метаболических типов, что может быть использовано при выборе тактики проведения противорецидивного лечения МКБ.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Summary:**

**Metabolic risk factors and formation of urinary stones. Study III: Effect of urine pH**

S.A. Golovanov, A.V. Sivkov, A.M. Polikarpov, V.V. Drozhzheva, M.I. Andryukhin, M.Yu. Prosyannikov

**Introduction.** Acidity of urine is an important factor that can have a modulating effect on the formation of kidney stones. The formation of certain types of urinary stones (oxalate, phosphate, urate, cystine) is largely dependent on the urinary pH. However, the acidity of urine is not the only factor determining the ability urine to stone formation. The lithogenic potential of urine is the result of the interaction of various factors, both metabolic and physicochemical ones, including urine pH.

**Goal.** The purpose of this paper is to study the effects of a physicochemical factor such as the urinary pH on the excretory activity of some lithogenic metabolic risk factors for urolithiasis, as well as the frequency and risk of formation of urinary stones of various metabolic types.

**Material and methods.** The mineral composition of 636 urinary calculi has been studied (from 274 men and 362 women aged 16 to 77 years), as well as daily urinary excretion of urine, uric acid, phosphate and magnesium.

**Results and discussion.** It has been shown that when urine acidity decreases below pH 6.0, the frequency of detection of oxalate urolithiasis rises, reaching a maximum at pH 5.6-5.8 and coinciding with a calcium excretion maximum. The high frequency of detection of oxalate stones in patients remains practically constant, ranging from 40.0% to 41.3%, and with a further increase in the acidity of urine up to a pH of 4.8-5.0, despite a decrease in calciuria of 1.42 times. In the pH range from 5.9-6.0 to 5.6-5.8, the increase in oxalate lithogenesis may be exacerbated by calciuria (from 4.92 to 6.29 mmol / day), which should be reduced by anti-relapse therapy. At pH values from 5.6-5.8 to 5.4-5.5, oxalate urolithiasis metaphylaxis should be mainly directed to correct urinary pH disturbances, since under these conditions even a decrease in the level of calciuria does not significantly affect the reduction in the frequency of formation of oxalate stones.

The frequency of detection of urate stones increases more than 2-fold with a decrease in urine pH below 5.4-5.5 and does not increase with a maximum uric acid excretion observed at pH 5.6-5.8. This confirms leading role of low urinary pH values in urate lithogenesis in comparison with the severity of uricuria, as well as the general principles of urate lithiasis metaphylaxis.

The frequency of detection of phosphate stones, represented by carbonatapatite, increases almost 2-fold at urinary pH values above 5.6-5.8 and does not decrease with a decrease in the level of calcium and phosphate excretion. This indicates the leading role of alkalization of urine in the formation of phosphate stones and suggests that the main goal of the metaphylaxis of this type of stones should be to maintain the patient's urinary pH in the range from 5.6-5.8 to 5.4-5.5, and not control of concomitant calciuria and phosphaturia, which practically do not affect phosphate lithogenesis.

The highest frequency of occurrence of struvite stones was observed at sharply alkaline pH values of urine of 7.0-9.0. In these conditions, struvite stones are found 3.5 times more often than in patients with a pH of 6.1-6.9. An increase in the frequency of occurrence of struvite stones at urine pH to 7.0-9.0 does not depend on the influence of metabolic risk factors, as the excretion of calcium, uric acid, as well as of the constituents of struvite stones, phosphates and magnesium was significantly lower than their maximum values in the urinary pH range 5,6-5,8.

Authors declare lack of the possible conflicts of interests.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Grases F, Costa-Bauza A, Prieto RM. Renal lithiasis and nutrition. *Nutr J* 2006;5:23. doi:10.1186/1475-2891-5-23.
2. Barbas C, Garcia A, Saavedra L, Muros M. Urinary analysis of nephrolithiasis markers. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci*, 2002;781(1-2):433-55. doi:10.1016/S1570-0232(02)00557-3.
3. Welch AA, Mulligan A, Bingham SA, Khaw KT. Urine pH is an indicator of dietary acid-base load, fruit and vegetables and meat intakes: results from the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC)-Norfolk population study. *Br J Nutr* 2008;99(6):1335-43. doi:10.1017/S0007114507862350.
4. Thongboonkerd V, Mungdee S, Chiangjong W. Should urine pH be adjusted prior to gel-based proteome analysis? *J Proteome Res* 2009; 8(6):3206-11. doi:10.1021/pr900127x.
5. Ide H, Kikuchi E, Hagiwara M, Hayakawa N, Hongo H, Miyajima A, et al. Urinary pH levels are strongly associated with bladder recurrence after nephroureterectomy in upper tract urothelial carcinoma patients with a smoking history. *Ann Surg Oncol* 2016;23(Suppl 5):1029-1038.
6. Cho YH, Lee SY, Jeong DW, Choi EJ, Nam KJ, Kim YJ, et al. The association between a low urine pH and the components of metabolic syndrome in the Korean population: Findings based on the 2010 Korea National health and nutrition examination survey. *J Res Med Sci* 2014;19(7):599-604.
7. Bihl G, Meyers A. Recurrent renal stone disease-advances in pathogenesis and clinical management. *Lancet* 2001;358(9282):651-6. doi:10.1016/S0140-6736(01)05782-8.
8. Tiselius HG. A hypothesis of calcium stone formation: an interpretation of stone research during the past decades. *Urol Res* 2011;39(4):231-43. doi:10.1007/s00240-010-0349-3.
9. Han H, Segal AM, Seifter JL, Dwyer JT. Nutritional Management of Kidney Stones (Nephrolithiasis). *Clin Nutr Res* 2015;4(3):137-52. doi:10.7762/cnr.2015.4.3.137.
10. Ratkalkar VN, Kleinman JG. Mechanisms of Stone Formation. *Clin Rev Bone Miner Metab* 2011;9(3-4):187-197. doi:10.1007/s12018-011-9104-8.
11. Worcester EM, Coe FL. Nephrolithiasis. *Prim Care* 2008;35(2):369-91. doi:10.1016/j.pop.2008.01.005, vii.
12. McKay CP. Renal stone disease. *Pediatr Rev* 2010;31(5):179-88. doi:10.1542/pir.31-5-179.
13. Grases F, Costa-Bauzá A, Gomila I, Ramis M, García-Raja A, Prieto RM. Urinary pH and renal lithiasis. *Urol Res* 2012;40(1):41-6. doi:10.1007/s00240-011-0389-3.
14. Wagner CA, Mohebbi N. Urinary pH and stone formation. *J Nephrol* 2010;23(Suppl 16):S165-9.
15. Türk C, Knoll T, Petřík A, Sarica K, Skolarikos A, Straub M, et al. *Guidelines on Urolithiasis* – EAU,2015. URL: [http://uroweb.org/wp-content/uploads/22-Urolithiasis\\_LR\\_full.pdf](http://uroweb.org/wp-content/uploads/22-Urolithiasis_LR_full.pdf).
16. Голованов СА, Сивков АВ, Дрожжева ВВ, Анохин НВ. Метаболические факторы риска и формирование мочевого камня. Исследование I: влияние кальциурии и урикурии. *Экспериментальная и клиническая урология* 2017;(1):52 – 57.
17. Голованов СА, Сивков АВ, Дрожжева ВВ, Анохин НВ. Метаболические факторы риска и формирование мочевого камня. Исследование II: влияние фосфатурии и магнийурии. *Экспериментальная и клиническая урология* 2017;(2):42 – 48.
18. Rendina D, De Filippo G, De Pascale F, Zampa G, Muscariello R, De Palma D et al. The changing profile of patients with calcium nephrolithiasis and the ascendancy of overweight and obesity: a comparison of two patient series observed 25 years apart. *Nephrol Dial Transplant* 2013;28 (Suppl 4):iv146-51. doi: 10.1093/ndt/gft076.
19. Cho ST, Jung SI, Myung SC, Kim TH. Correlation of metabolic syndrome with urinary stone composition. *Int J Urol* 2013;20(2):208-13. doi: 10.1111/j.1442-2042.2012.03131.x.
20. Daudon M, Lacour B, Jungers P. Influence of body size on urinary stone composition in men and women. *Urol Res* 2006;34(3):193-9. doi: 10.1007/s00240-006-0042-8.
21. Manissorn J, Fong-Ngern K, Peerapen P, Thongboonkerd V. Systematic evaluation for effects of urine pH on calcium oxalate crystallization, crystal-cell adhesion and internalization into renal tubular cells. *Sci Rep* 2017;7(1):1798. doi: 10.1038/s41598-017-01953-4.
22. Parks JH, Worcester EM, Coe FL, Evan AP, Lingeman JE. Clinical implications of abundant calcium phosphate in routinely analyzed kidney stones. *Kidney Int* 2004;66(2):777-85.
23. Coe FL, Evan AP, Worcester EM, Lingeman JE. Three pathways for human kidney stone formation. *Urol Res* 2010;38(3):147-60. doi: 10.1007/s00240-010-0271-8.
24. Hesse A, Schneider HJ, Berg W, Hienzsch E. Uric acid dihydrate as urinary calculus component. *Invest Urol* 1975;12(5):405-9.
25. Atsmon A, deVries A, Frank M. *Uric Acid Lithiasis*. Amsterdam: Elsevier; 1963. pp 423-427.
26. Sakhaee K. Epidemiology and clinical pathophysiology of uric acid kidney stones. *J Nephrol* 2014;27(3):241-5. doi: 10.1007/s40620-013-0034-z.
27. Abou-Elela A. Epidemiology, pathophysiology and management of uric acid urolithiasis: a narrative review. *J Adv Res* 2017;8(5):513-527. doi: 10.1016/j.jare.2017.04.005.
28. Daudon M, Frochet V. Crystalluria. *ClinChem Lab Med* 2015;53 (Suppl 2):s1479-87. doi: 10.1515/cclm-2015-0860.
29. Finlayson B, Smith A. Stability of first dissociable proton of uric acid. *J Chem Eng Data* 1974;19:94-97.
30. Grases F, Villacampa AI, Costa-Bauza A, Sohnel O. Uric acid calculi: types, etiology and mechanisms of formation. *Clin Chim Acta* 2000;302(1-2):89-104.
31. Grases F, Sanchis P, Isern B, Perello J, Costa-Bauza A. Uric acid as inducer of calcium oxalate crystal development. *Scand J Urol Nephrol* 2007;41(1):26-31. doi: 10.1080/00365590600831571/
32. Grases F, Costa-Bauza A, Ramis M, Montesinos V, Conte A. Simple classification of renal calculi closely related to their micromorphology and etiology. *Clin Chim Acta* 2002;322(1-2):29-36.
33. Grases F, Sanchis P, Perello J, Costa-Bauza A. Role of uric acid in different types of calcium oxalate renal calculi. *Int J Urol* 2006;13(3):252-6.
34. Elliot JS, Sharp RF, Lewis L. The solubility of struvite in urine. *J Urol* 1959;81(3):366-8.
35. Hesse A, Heimbach D. Causes of phosphate stone formation and the importance of metaphylaxis by urinary acidification: a review. *World J Urol* 1999;17:308-315.
36. Siener R, Struwe F, Hesse A. Effect of L-Methionine on the Risk of Phosphate Stone Formation. *Urology*. 2016;98:39-43. doi: 10.1016/j.urol.2016.08.007.
37. Jacobs D, Heimbach D, Hesse A. Chemolysis of struvite stones by acidification of artificial urine. *Scand J Urol Nephrol* 2001;35:345-349.
38. Hesse A, Tiselius HG, Siener R, Hoppe B. *Urinary Stones: Diagnosis, Treatment, and Prevention of Recurrence*. 3rd ed. Basel: Karger; 2009.
39. Jarrar K, Boedeker RH, Weidner W. Struvite stones: long term follow up under metaphylaxis. *Ann Urol (Paris)*. 1996;30(3):112-7.

## REFERENCES (16, 17)

- |  |  |
|--|--|
| <p>16. Golovanov SA, Sivkov AV, Drozhzheva VV, Anohin NV. Metabolicheskie faktoryi riska i formirovanie mochevyih kamney. Issledovanie I: vliyanie kaltsiyurii i urikurii. [Metabolic risk factors and urinary stone formation. The first study: role of calciuria and uricuria]. <i>Ekspierimentalnaya i klinicheskaya urologiya</i> 2017;(1):52 – 57. (In Russian)</p> | <p>17. Golovanov SA, Sivkov AV, Drozhzheva VV, Anohin NV. Metabolicheskie faktoryi riska i formirovanie mochevyih kamney. Issledovanie II: vliyanie fosfaturii i magniyurii. [Metabolic risk factors and formation of urinary stones. Study II: effects of phosphaturia and magnesium]. <i>Ekspierimentalnaya i klinicheskaya urologiya</i> 2017;(2):42 – 48. (In Russian)</p> |
|--|--|



## Секреты природы и научные знания

позволяют нам добиваться  
**поистине выдающихся результатов,**  
помогая каждому человеку  
получить его собственный

**ИСТОЧНИК ИСЦЕЛЕНИЯ**

**SH PHARMA**  
source of healing

[shpharma.ru](http://shpharma.ru)

# Лапароскопический доступ при позадилоной аденомэктомии в сравнении с традиционным – малый опыт на фоне большого

**С.В. Котов<sup>1,2</sup>, И.Э. Мамаев<sup>1,3</sup>, А.Г. Юсуфов<sup>1,2</sup>, Р.И. Гуспанов<sup>1,2</sup>, Р.А. Перов<sup>2</sup>, С.В. Беломытцев<sup>1</sup>,  
Е.А. Пронкин<sup>3</sup>, К.И. Глинин<sup>3</sup>, А.В. Макаренченко<sup>3</sup>, М.Б. Попова<sup>3</sup>, М.А. Шоайдаров<sup>3</sup>, К.К. Ахмедов<sup>3</sup>,  
А.Ю. Сероухов<sup>4</sup>**

<sup>1</sup> Кафедра урологии и андрологии ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова. 117997, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1

<sup>2</sup> ГКБ №1 им. Н.И. Пирогова. 119049 Ленинский просп., д. 8.

<sup>3</sup> ГКБ им. В.М.Буянова ДЗМ. 115516, г. Москва, ул. Бакинская, д. 26.

<sup>4</sup> Tamale teaching hospital. Salaga Rd, Tamale, Ghana

## Сведения об авторах:

Котов С.В. – д.м.н., заведующий отделением урологии ГКБ №1 им. Н.И. Пирогова. И.о. заведующего кафедрой, профессор кафедры урологии и андрологии ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, e-mail: urokotov@mail.ru

Kotov S.V. – DrSc, chief of urological department of N.I. Pirogov City Clinical Hospital №1. Professor and Acting-Head of the Department of urology and andrology, Pirogov Russian National Research Medical University, e-mail: urokotov@mail.ru

Мамаев И.Э. – к.м.н., заведующий отделением урологии ГКБ им. В.М.Буянова. Доцент кафедры урологии и андрологии ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, e-mail: dr.mamaev@mail.ru

Mamaev I.E. – PhD, chief of urological department of V.M. Buyanov City Clinical Hospital. Assistant Professor of the Department of urology and andrology, Pirogov Russian National Research Medical University, e-mail: dr.mamaev@mail.ru

Юсуфов А.Г. – врач-уролог отделения урологии ГКБ №1 им. Н.И. Пирогова. e-mail: anvar.yusufov@mail.ru

Yusufov A.G. – urologist of urological department of N.I. Pirogov City Clinical Hospital №1

Гуспанов Р.И. – к.м.н., врач-уролог отделения урологии ГКБ №1 им. Н.И. Пирогова. Доцент кафедры урологии и андрологии ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, e-mail: doctorren@mail.ru

Guspanov R.I. – PhD, urological department of N.I. Pirogov City Clinical Hospital №1. Assistant Professor of the Department of urology and andrology, Pirogov Russian National Research Medical University, e-mail: doctorren@mail.ru

Перов Р.А. – к.м.н., врач-уролог отделения урологии ГКБ №1 им. Н.И. Пирогова

Perov R.A. – PhD, urologist of urological department of N.I. Pirogov City Clinical Hospital №1

Беломытцев С.В. – к.м.н., заведующий отделением урологии ГКБ им. В.В. Виноградова. Доцент кафедры урологии и андрологии ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, e-mail: belomytcev@yandex.ru

Belomytsev S.V. – PhD, chief of urological department of V.V. Vinogradov City Clinical Hospital. Assistant Professor of the Department of urology and andrology, Pirogov Russian National Research Medical University, e-mail: belomytcev@yandex.ru

Пронкин Е.А. – к.м.н., врач-уролог отделения урологии ГКБ им. В.М.Буянова, e-mail: dr.pronkin@gmail.com

Pronkin E.A. – PhD, urologist of urological department of V.M. Buyanov City Clinical Hospital, e-mail: dr.pronkin@gmail.com

Глинин К.И. – врач-уролог отделения урологии ГКБ им. В.М.Буянова, e-mail: kirillglinin18@gmail.com

Glinin K.I. – urologist of urological department of V.M. Buyanov City Clinical Hospital, e-mail: kirillglinin18@gmail.com

Макаренченко А.В. – врач-уролог отделения урологии ГКБ им. В.М.Буянова

Makarchenko A.V. – urologist of urological department of V.M. Buyanov City Clinical Hospital

Попова М.Б. – врач-уролог отделения урологии ГКБ им. В.М.Буянова

Popova M.B. – urologist of urological department of V.M. Buyanov City Clinical Hospital

Шоайдаров М.А. – врач-уролог отделения урологии ГКБ им. В.М.Буянова

Shoaydarov M.A. – urologist of urological department of V.M. Buyanov City Clinical Hospital

Ахмедов К.К. – врач-уролог отделения урологии ГКБ им. В.М.Буянова

Akhmedov K.K. – urologist of urological department of V.M. Buyanov City Clinical Hospital

Сероухов А.Ю. – врач-уролог Tamale teaching hospital, Ghana

Serouchov A.U. – urologist of Tamale teaching hospital, Ghana

**П**озадилонная аденомэктомия (ПлАЭ), описанная Т. Millin в 1945 году, выполняется при доброкачественной гиперплазии предстательной железы больших размеров [1].

Несмотря на развитие малоинвазивных методов лечения, таких как трансуретральная хирургия с применением биполярной резекции или энуклеации аденоматозных узлов предстательной железы (ПЖ) при помощи гольмиевого лазера, ПлАЭ по-прежнему широко используется и остается предпочтительной при объеме ПЖ более 80-100 см<sup>3</sup> [2]. Трансуретральная энуклеация гиперплазированных узлов ПЖ гольмиевым лазером имеет результаты схожие с открытой операцией, од-

нако в настоящее время доступность лазерного оборудования в стационарах ограничена из-за его высокой стоимости. Совершенствование технологий и оперативной техники трансуретральной резекции привело к расширению показаний к операциям при больших объемах ПЖ, но вместе с этим – и к увеличению числа «незавершенных» резекций ПЖ и повторных вмешательств.

М.В. Mariano и соавт. выполнили первую лапароскопическую аденомэктомию (ЛА) в 2002 году [3]. Данная методика воспроизвела этапы открытой ПлАЭ с привнесением преимуществ лапароскопического доступа. Согласно литературным источникам удовлетворительные результаты также получены при проведении операции лапароскопическим доступом с

применением робот-ассистированной техники и посредством однопортового доступа [4-7]. Однако лишь в единичных публикациях приводится сравнение лапароскопической аденомэктомии (ЛА) с традиционной ПлАЭ.

В настоящей статье приведена сравнительная характеристика ПлАЭ и чрез- и внебрюшинной ЛА, выполненных в Университетской клинике РНИМУ им. Н.И. Пирогова на базе урологических отделений ГКБ № 1 им. Н.И. Пирогова и ГКБ им. В.М. Буянова ДЗМ г.Москвы в период с 2014 по 2017 гг.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Использовались стандартные показания к хирургическому лечению ДГПЖ, основывающиеся на данных

предоперационного исследования. Последнее включало в себя: анкетирование по шкале IPSS (International Prostatic Symptom Score); оценку качества жизни QoL (Quality of Life); определение уровня простатспецифического антигена (ПСА), проведение стандартных лабораторных исследований крови и мочи, измерение объема ПЖ с помощью ультразвукового исследования; проведение урофлоуметрии; измерение объема остаточной мочи; проведение, по показаниям, уретроцистоскопии для оценки сопутствующих заболеваний (стриктуры уретры, опухоли, камни и дивертикулы мочевого пузыря).

В первую (I) группу вошли 24 пациента, которым выполнена лапароскопическая аденомэктомия (ЛАЭ). Во вторую (II) группу вошли 400 пациентов, которым выполнена позадилоновая аденомэктомия. Средние дооперационные значения в I и II группах составили: возраст мужчин 64,8 vs 70.5 лет; объем ПЖ 117 vs 120 см<sup>3</sup>; Qmax 12.4 vs 8.3 мл/с, IPSS 23 vs 21.6 баллов; QoL 4.5 vs 4.5 баллов. В группе I оперативные вмешательства выполнялись через трансперитонеальный (12 пациентов) и внебрюшинный (12 пациентов) доступы. Техника ПЛАЭ давно известна и хорошо описана, в связи с чем остановимся только на деталях лапароскопического варианта операции.

Для статистической обработки все данные о пациентах и результатах лечения внесены в базу данных, созданную на основе электронных таблиц Excel. Статистический анализ полученных результатов проводили с использованием известных статистических методов с применением блока программ Statistica SPSS 13.0 для Windows.

### ТЕХНИКА ЛАПАРОСКОПИЧЕСКОЙ ОПЕРАЦИИ

Пациент под общей анестезией располагается на операционном столе в положении Тренделенбурга под углом до 10 градусов. Устанавливается уретральный катетер Фолея. При внебрюшинной методике выполняется

разрез 2 см по средней линии на 1 см ниже пупка. После вскрытия переднего листка апоневроза и отведения прямой мышцы живота выполняется пальцевая диссекция для доступа к Ретциеву пространству. Брюшина смещается краниально. Затем в направлении лона вводится баллон-диссектор, в который инсуффлируется до 800 мл газа под визуальным контролем. После создания рабочего пространства баллон-диссектор удаляется. Расстановка троакаров соответствует таковой при лапароскопической простатэктомии и схематично представлена ниже (рис. 1).

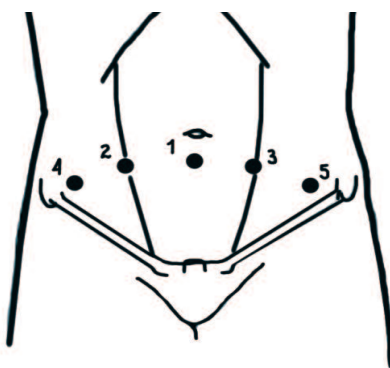


Рис. 1. Расположение троакаров при выполнении лапароскопической аденомэктомии: 1, 2 – троакары 10мм, 3, 4, 5 – троакары 5 мм

Простатическая капсула рассекается по передней поверхности на 5 мм каудальнее шейки мочевого пузыря при помощи монополярной коагуляции поперечным разрезом. Выполняется диссекция аденоматозных узлов по передней и латеральным поверхностям (рис. 2). Вентральная полуокружность уретры на границе с шейкой мочевого пузыря (МП) рассекается поперечно. Выделяется средняя доля ПЖ (при ее наличии). Осуществ-

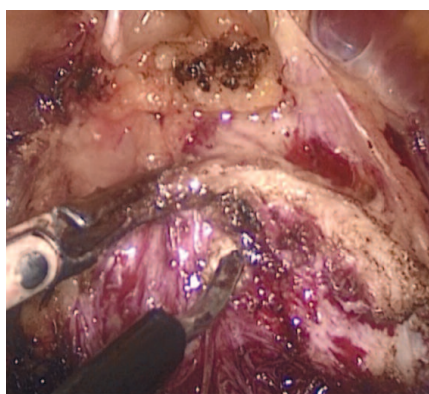


Рис. 2. Поперечный разрез капсулы предстательной железы и выделение передней поверхности аденоматозного узла

ляется захват средней доли щипцами и тракция ее кпереди (рис. 3). Формируется дугообразный разрез слизистой в проекции шейки мочевого пузыря под средней долей аденомы между 8 и 4 часами условного циферблата.

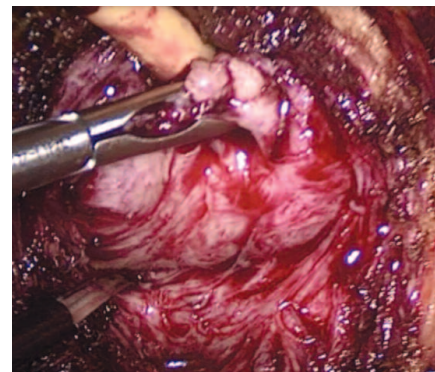


Рис. 3. Тракция средней доли предстательной железы и выделение задней поверхности аденоматозного узла

Разрез углубляется в пределах слоя между аденоматозными узлами и простатической капсулой. Выполняется последовательное выделение долей аденомы по направлению к верхушке железы. Следует дозированно применять коагуляцию на этапе диссекции аденомы в апикальной части с целью предотвращения повреждающего действия на сфинктер уретры. Удаленные аденоматозные узлы погружаются в мешок-экстрактор, который затем извлекается через продолженный разрез в проекции 10 мм порта. Достигается окончательный гемостаз посредством моно- и биполярной коагуляции, проводится ревизия ложа аденомы на предмет резидуальной ткани. В мочевой пузырь устанавливается 3-х ходовый уретральный катетер Фолея Ch 18-22, баллон наполняется на 30-40 мл (рис. 4). Разрез капсулы ПЖ по передней поверхности ушивается

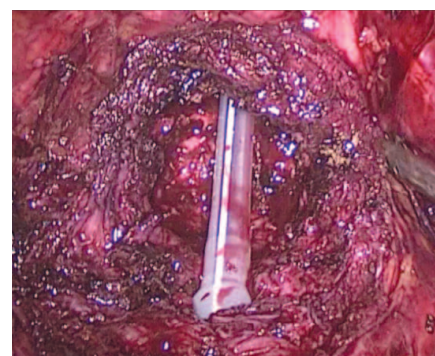


Рис. 4. Установка уретрального катетера

непрерывным швом нитью V-loc 2/0 (рис. 5).

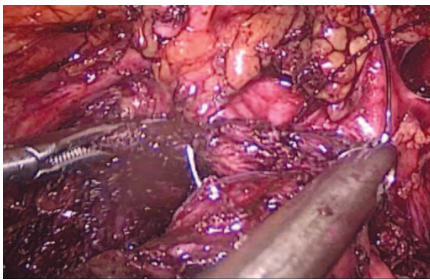


Рис.5. Ушивание капсулы предстательной железы

Мочевой пузырь наполняется 150,0 мл физиологического раствора для оценки герметичности швов. Страховой дренаж устанавливается на место одного из латеральных троакаров.

При трансперитонеальной методике после вскрытия париетальной брюшины и диссекции тканей в Ретциевом пространстве мочевой пузырь отводится дорзально. Дальнейшие этапы операции аналогичны описанным выше.

## РЕЗУЛЬТАТЫ

При сравнении периоперационных параметров между двумя группами пациентов не выявлено значимых различий по возрасту, объему ПЖ, суммой баллов IPSS и показателем QoL. В группе ЛАЭ конверсии к открытой операции не потребовалось ни в одном случае. Отмечено 3 осложнения: у одного пациента развилась динамическая кишечная непроходимость, разрешенная консервативно; в другом случае развился психоз на фоне сосудистой патологии головного мозга; у третьего пациента имела место ТЭЛА мелких ветвей на 4-е сутки послеоперационного периода. Гемотрансфузия не потребовалась ни в одном случае. Летальных исходов не было.

Интраоперационная кровопотеря в I группе составила 350 мл (210-420), во II – 235 мл (0-1500). Сред-

няя продолжительность дренирования мочевого пузыря в I группе была 7,4 дня, в II группе – 5,2 дня. Улучшение послеоперационных значений Qmax было отмечено в обеих группах. Средний показатель Qmax через 3 месяца после операции в группе I равнялся 22,1±5,04 мл/сек, в группе II – 21,9 (7-53,2) мл/сек (табл. 1).

## ОБСУЖДЕНИЕ

Согласно данным литературы, сравнительные исследования лапароскопической и открытой аденомэктомии показывают преимущества лапароскопии при том, что оба оперативных метода сопоставимы по функциональным результатам [8]. Вместе с тем, имеется незначительное число публикаций по этой проблеме с небольшим числом пациентов. Многие исследования не являются сравнительными и носят описательный характер. В большинстве статей при оценке ЛАЭ констатируется низкий процент кровотечений и гемотрансфузий, короткое время послеоперационной ирригации и дренирования мочевого пузыря, короткий срок пребывания пациентов в стационаре, низкая потребность в анальгезии, непродолжительный период реабилитации, а также возможность выполнить пациентам цистолитоэктомию, герниопластику и дивертикулектомию при наличии показаний.

Применение лапароскопического оборудования позволяет значительно улучшить визуализацию операционного поля в сравнении с открытой хирургией. По мнению F. Porpiglia и соавт., визуализация уретры является одним из самых больших преимуществ лапароскопической техники, поскольку ее идентификация обеспечивает точный срез, благодаря чему

минимизируется риск повреждения сфинктера мочевого пузыря и последующего развития недержания мочи у пациента [9-10].

Уменьшение интраоперационной кровопотери при ЛАЭ достигается использование прецизионной техники энуклеации и селективной коагуляцией капсулярных кровеносных сосудов, а также спонтанным тромбообразованием в венах под влиянием CO<sub>2</sub>. Данные факторы способствуют уменьшению продолжительности послеоперационной ирригации мочевого пузыря [9,11].

Осложнения, которые могут возникать при открытой операции (серомы, абсцессы), главным образом у пациентов с цистостомическими свищами и инфекцией мочевых путей, не встречаются в лапароскопической хирургии [7,12].

К недостаткам лапароскопического доступа можно отнести большее время операции, длительную кривую обучения и материальные расходы. Время лапароскопической операции всегда больше по сравнению с открытым оперативным вмешательством и зависит от опыта хирурга. Эти выводы нашли подтверждение и в нашем исследовании. Установлено, что средние результаты по объему кровопотери и срокам восстановления самостоятельного мочеиспускания в группе лапароскопической аденомэктомии, на опыте 24 операций несколько уступают таковым в группе открытого вмешательства.

Ограничения нашего исследования заключаются в небольшом числе пациентов, ввиду чего невозможно сделать достоверные выводы. В ситуации, когда различия в объективных результатах использованных методик минимальны, в дальнейшем целесообразно провести сравнительную оценку и по субъективным показателям используя, к примеру, оценку пациентами уровня послеоперационного болевого синдрома. Мы убеждены, что необходимы проспективные исследования с большим числом пациентов, способные определить роль ЛА в клинической практике.

Таблица 1. Периоперационные характеристики пациентов

Параметры	ЛАЭ	ПлАЭ	p
Средний возраст пациентов, лет	70,5	64,8	> 0,05
Объем предстательной железы до операции, мл	120	117	> 0,05
Qmax, мл/с	До операции	8,3	12,4
	Через 3 месяца после операции	21,9	22,1
Сроки дренирования мочевого пузыря, дни	7,4	5,2	> 0,05
Объем кровопотери, мл	350	235	> 0,05
Средняя продолжительность вмешательства, мин	183	101,2	> 0,05



**ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

Лапароскопическая аденомэктомия – довольно сложное оперативное вмешательство, требующее

длительного обучения. Данная методика представляет собой приемлемую, безопасную и эффективную альтернативу другим видам хирургического лечения ДГПЖ с

функциональными результатами, эквивалентными открытой хирургии, при этом имеющую ряд потенциальных преимуществ для пациента. ■

**Ключевые слова:** доброкачественная гиперплазия предстательной железы; позадилобная аденомэктомия; лапароскопическая аденомэктомия.

**Key words:** benign prostatic hyperplasia; retropubic adenectomy; laparoscopic adenectomy.

**Резюме:**

**Введение.** Лапароскопическая модификация аденомэктомии предстательной железы (ПЖ) представляется достойной малоинвазивной альтернативой открытого хирургического лечения доброкачественной гиперплазии предстательной железы (ДГПЖ) больших размеров. Известно, что в большинстве случаев кривая обучения лапароскопической операции более длительна по отношению к ее традиционному аналогу. В работе сопоставлен сравнительно небольшой опыт лапароскопических аденомэктомий с методикой, отработанной на большом материале. Такое сравнение способно продемонстрировать основные преимущества и недостатки нового подхода, а также целесообразность широкого внедрения его в стационарах, где стандартная техника является рутинной.

**Материалы и методы.** В исследование включено 424 пациента с объемом ПЖ более 80мл. 24 пациентам, вошедшим в I группу, выполнена лапароскопическая аденомэктомия. 400 пациентам II группа) выполнена позадилобная аденомэктомия. Произведена сравнительная оценка по следующим параметрам: продолжительность вмешательства, кровопотеря, сроки восстановления мочеиспускания, максимальная скорость потока мочи после операции.

**Результаты.** Не отмечено достоверной разницы между группами пациентов по максимальной скорости мочеиспускания, кровопотере и срокам восстановления мочеиспускания. Средняя продолжительность вмешательства была достоверно выше в группе лапароскопической аденомэктомии.

**Обсуждение.** Лапароскопическая аденомэктомия является эффективной методикой хирургического лечения ДГПЖ больших размеров. К недостаткам можно отнести большее время операции, длительную кривую обучения и материальные расходы.

**Заключение.** По частоте и тяжести осложнений результаты открытой и лапароскопической аденомэктомии сопоставимы. Данный метод может быть применим в рутинной урологической практике у пациентов с большими объемами ПЖ с целью минимизации операционной травмы и сокращения сроков реабилитации.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Summary:****Laparoscopic access in retropubic adenectomy versus traditional access. Little experience amidst a considerable one**

S.V. Kotov, I.E. Mamaev, A.G. Yusufov, R.I. Guspanov, R.A. Perov, S.V. Belomyitsev, E.A. Pronkin, K.I. Glinin, A.V. Makarchenko, M.B. Popova, M.A. Shoaydarov, K.K. Ahmedov, A.Yu. Serouhov

**Introduction.** Infravesicular obstruction accounted by benign prostatic hyperplasia (BPH) is still among the most common diseases in senior men. Nowadays, transurethral resection is commonly used as a surgical intervention in treating patients with BPH, whose prostate volume is up to 80 cc.

Open adenectomy is a standard for treating patients with large size prostate adenoma. However, the main disadvantages of this method are severe surgical trauma and a high percentage of traumatic complications. Laparoscopic modification of adenectomy is an adequate minimally invasive alternative to open surgical treatment of BPH. In case of large volumes of the prostate, the choice for adenectomy is always upon the decision of a surgeon. The aim of our study was to evaluate the results of laparoscopic and open retropubic adenectomy.

Authors declare lack of the possible conflicts of interests.

**ЛИТЕРАТУРА**

1. Millin TJ. Retropubic prostatectomy: a new extravesical technique: report on 20 cases. *Lancet* 1945;11:693. doi: 10.1016/S0022-5347(02)80316-0.
2. McVary KT, Roehrborn GC, Avins AL, Barry MJ, Bruskewitz RC, Donnell RF, et al. AUA guidelines: management of benign prostatic hyperplasia (BPH) revised. American Urological Association Education and Research Inc.; 2010. Доступно по: [http://www.auanet.org/guidelines/benign-prostatic-hyperplasia-\(2010-reviewed-and-validity-confirmed-2014\)](http://www.auanet.org/guidelines/benign-prostatic-hyperplasia-(2010-reviewed-and-validity-confirmed-2014)). Ссылка активна на 03.03.2018.
3. Mariano MB, Graziottin TM, Tefilli MV. Laparoscopic prostatectomy with vascular control for benign prostatic hyperplasia. *J Urol* 2002;167:2528-9. doi: 10.1097/00005392-200206000-00046.
4. R. van Velthoven, Peltier A, Laguna MP, Piechaut T. Laparoscopic extraperitoneal adenectomy (Millin): pilot study on feasibility. *Eur Urol* 2004;45:103-9. doi: 10.1016/s0302-2838(03)00420-2.
5. Sotelo R, Spaliviero M, Garcia-Segui A, Hasan W, Novoa J, Desai MM, et al. Laparoscopic retropubic simple prostatectomy. *J Urol* 2005;173:757-60. doi: 10.1097/01.ju.0000152651.27143.b0.
6. Rehman J, Khan SA, Sukkarieh T, Chughtai B, Waltzer WC. Extraperitoneal laparoscopic prostatectomy (adenectomy) for obstructing benign prostatic hyperplasia: transvesical and transcapsular (Millin) techniques. *J Endourol* 2005;19:491-6. doi: 10.1089/end.2005.19.491.
7. Porpiglia F, Fiori C, Cavallone B, Morra I, Bertolo R, Scarpa RM. Extraperitoneoscopy transcapsular adenectomy: complications and functional results after at least 1 year of followup. *J Urol* 2011;185:1668-73. doi: 10.1016/j.juro.2010.12.047.
8. Porpiglia F, Terrone C, Renard J, Grande S, Musso F, Cossu M, et al. Transcapsular adenectomy (Millin): a comparative study, extraperitoneal laparoscopy versus open surgery. *Eur Urol* 2006;49:120-6. doi: 10.1016/j.eururo.2007.01.012.
9. A. Garcia-Segui, M. Gascón-Mir. Comparative study between laparoscopic extraperitoneal and open adenectomy. *Actas Urol Esp* 2012;36(2):110-116. doi: 10.1016/j.acuroe.2012.04.008.
10. McCullough TC, Heldwein FL, Soon SJ, Galiano M, Barret E, Cathelineau X, et al. Laparoscopic versus open simple prostatectomy: an evaluation of morbidity. *J Endourol* 2009;23: 129-33. doi: doi.org/10.1089/end.2008.0401.
11. Nianzeng X, Yan Y, Zhang J, Wang J, Tian X, Niu Y, et al. Laparoscopic simple prostatectomy with prostatic urethra preserved for benign prostatic hyperplasia. *Chin J Androl* 2007;9:19-21. doi: 10.3978/j.issn.2223-4683.2012.02.03.
12. Сероухов А.Ю., Пронкин Е.А., Глинин К.И., Мамаев И.Э. Лапароскопическая аденомэктомия (предварительные результаты). *Вестник урологии* 2016;(1):24-31. doi: 10.1234/XXXX-XXXX-2016-1-24-31.

**REFERENCES (12)**

12. Serouhov A.Yu., Pronkin E.A., Glinin K.I., Mamaev I.E. Laparoskopicheskaya adenektomiya (predvaritelnyye rezultaty). [Laparoscopic adenectomy (preliminary results)]. *Vestnik urologii* 2016;(1):24-31. (In Russian) doi: 10.1234/XXXX-XXXX-2016-1-24-31.

# Комплексное лечение больных хроническим абактериальным простатитом с использованием гиперкапнической гипоксии

**С.С. Максимова, А.И. Неймарк**

ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет» Минздрава России

## Сведения об авторах:

Максимова С.С. – аспирант кафедры урологии, ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет» Минздрава России, e-mail: sssmaxi@mail.ru

Maksimova S.S. – postgraduate student of the Department of Urology, FSBEI HE Altai State Medical University of the Russian Ministry of Healthcare, e-mail: sssmaxi@mail.ru

Неймарк А.И. – д. м. н., профессор, заведующий кафедрой урологии, ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет» Минздрава России, e-mail: urologagmu@mail.ru

Neymark A.I. – DrSc, chief of urological department of Urology, FSBEI HE Altai State Medical University of the Russian Ministry of Healthcare, e-mail: urologagmu@mail.ru

Согласно официальным данным, в России хроническим простатитом страдает свыше 30 % мужчин в возрасте от 20 до 40 лет, при этом хронический абактериальный простатит (ХАП) встречается в 8 раз чаще, чем бактериальный [1]. Известные причины ХАП могут быть сведены к нарушению микроциркуляции в предстательной железе (ПЖ), возникающему вследствие застойных явлений в мочеполовом венозном сплетении. Затянувшийся хронический простатит у ряда больных приводит к склерозу ткани ПЖ, что значительно затрудняет лечение этого заболевания, так как ухудшается проникновение лекарств в ПЖ [2].

Стандартная комплексная терапия ХАП воздействует как на инфекционный агент, так и на улучшение кровообращения ткани ПЖ, обеспечивает отток секрета, нормализует иммунный статус пациента. Лечение хронического абактериального простатита у мужчин во многих случаях вызывает значительные затруднения, но мнения специалистов сходятся на том, что эффективность лечения заболевания зависит от сроков начала лечения и индивидуальных особенностей конкретного пациента. Таким образом, лечение больных ХАП представляет весьма трудную и до конца не-

решенную проблему. Помимо уже существующих физиотерапевтических методов лечения ХАП, таких как электрофорез, электростимуляция, СВЧ, КВЧ-терапия, ультразвук, иглорефлексотерапия, лечение грязями, гирудотерапия, ЛФК, массаж ПЖ, есть необходимость в разработке и внедрении новых методик, направленных на ликвидацию этиопатогенетических факторов: артериальная недостаточность ПЖ, венозный застой в органах малого таза, дисбаланс в продукции вазоконстрикторов и вазодилататоров, а также необходима более эффективная реабилитация больных.

Тренировки с гиперкапнической гипоксией — это респираторные тренировки, во время которых во вдыхаемом воздухе повышается парциальное давление углекислого газа и снижается давление кислорода. Такие тренировки стимулируют ангиогенез и оказывают эффект на органную микроциркуляцию [3]. Для создания в организме гипоксии и гиперкапнической гипоксии путем респираторных воздействий предложено множество дыхательных тренажеров, основанных на использовании дополнительного объема мертвого пространства (объем газа не участвующий в газообмене) и обеспечивающих плавное дозирование концентрации альвеолярных газов в диапазоне 5–8% по CO<sub>2</sub> и 17–11% по O<sub>2</sub>.

Наиболее доступным, экономным и эффективным способом создания стандартных условий для гиперкапнии является проба с возвратным дыханием, на аппарате «Карбоник» [4]. Дыхательный тренажер «Карбоник» представляет собой медицинский прибор, с помощью которого в организме создается повышенная концентрация углекислого газа и дефицит кислорода в альвеолярном воздухе и крови человека.

Целью исследования явилась оценка эффективности влияния гиперкапнической гипоксии на микроциркуляцию предстательной железы у больных ХАП.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследовании участвовали 39 мужчин трудоспособного возраста от 20 до 50 лет с установленным диагнозом ХАП, с более чем годовым анамнезом заболевания, стандартной клинической картиной и жалобами. Все пациенты случайным образом были разделены на две группы. Первую (контрольную) группу составили 18 (46 %) пациентов, которые получали только базовую терапию: левофлоксацин (Таваник) по 1 таблетке 1 раз в сутки №10, тамсулозин (Омник) по 1 таблетке утром в течение 10 дней, экстракт плодов пальмы ползучей (Простамол Уно) по 1 капсуле 1 раз в день, нимесулид (Нимесил) по

1 порошку 1–2 раза в сутки в течение 5–7 дней, а также местно свечи (Сампрост) в прямую кишку по 1 свече № 10. Базовая терапия была назначена на основании клинических рекомендаций, разработанных Российским обществом урологов и Ассоциацией медицинских обществ по качеству. Вторую (основную) группу составили 21 (54%) пациент, которым помимо базовой терапии, был назначен курс тренировок с гиперкапнической гипоксией на дыхательном приборе «Карбоник». В первый день продолжительность тренировки составляла 10 мин, во второй — 15 мин, в третий и последующие — по 20 минут в день. Курс лечения составил 10 дней. Тренировки проводились в теплом помещении, сидя на стуле. Дыхание через тренажер осуществлялось только ртом, нос был закрыт специальным зажимом. Во время тренировки следовало поддерживать спокойное, ровное дыхание.

В клинической практике мало объективных инструментальных методов оценки состояния капилляров. В арсенале практической медицины имеются три самые современные и надежные метода: цифровая капилляроскопия (ЦКС), лазерная доплеровская флоуметрия (ЛДФ), ангиорезистометрия (АРМ) или проба на ломкость капилляров.

В данном исследовании гемодинамику предстательной железы оценивали на основании данных ЛДФ,

при помощи лазерного анализатора капиллярного кровотока ЛАКК-02. Этот способ диагностики различных микроциркуляторных нарушений отличается точностью, высокой чувствительностью, длительной экспозицией. Принцип действия заключается в обнаружении ритмических процессов кровотока в исследуемых тканях, полученные данные обрабатываются с помощью компьютерной программы. В методе ЛДФ выходной сигнал непрерывно регистрируется в течение всего времени исследования, а диагностика микроциркуляторных нарушений основывается на анализе графической записи изменений перфузий, которая в свою очередь называется ЛДФ-граммой.

Лазерная доплеровская флоуметрия проводится в теплом помещении, пациент должен находиться в расслабленном состоянии лежа на спине с согнутыми коленями, продолжительность записи составляет 2 минуты. В нашем исследовании при проведении ЛДФ выбиралась точка проекции ПЖ, находящаяся на одинаковом расстоянии от анального отверстия и корня мошонки по средней линии, на которую устанавливался зонд-датчик во время записи ЛДФ-сигнала [6].

Учитывая, что регистрация ЛДФ-граммы велась в режиме мониторинга, то регистрировался статистически усредненный параметр, так называемый показатель микроциркуляции (ПМ). Этот показатель

характеризует поток эритроцитов в единицу времени через единицу объема ткани и измеряется в относительных, или перфузионных, единицах. Вторым показателем, среднеквадратическое отклонение (СКО), отражает статистически значимые колебания скорости эритроцитов, тем самым характеризует временную изменчивость микроциркуляции. Чем выше СКО, тем лучше функционируют механизмы модуляции тканевого кровотока.

Статистический анализ цифрового материала, полученного в результате проведенных исследований, выполнялся с использованием программы Microsoft Excel. Вычислялись средние арифметические вариационных рядов, их средние квадратичные отклонения, ошибка средней арифметической величины. Оценка достоверности средних арифметических величин проводилась с использованием критерия Стьюдента (Т). Полученные результаты критерия Стьюдента сравнивали с табличными значениями, соответствующими числу степеней свободы n-1. Различия сравниваемых величин считали достоверными при  $p < 0,05$ .

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Результатом лечения в обеих группах было купирование болевого синдрома и дизурии. В первой (основной) группе до лечения индекс хронического простатита (ИХП) составил  $28 \pm 2$ , в результате лечения снизился до  $15 \pm 5$ . Ультразвуковое доплерографическое исследование кровотока в ПЖ до лечения в обеих группах выявило снижение таких показателей, как сосудистая плотность, пиковая систолическая и средняя линейная скорость (табл. 1), что указывает на ослабление сосудистого тонуса и, как следствие, нарушение гемодинамики в связи с застойными явлениями в предстательной железе. После лечения на дыхательном

Таблица 1. Результаты ультразвуковой доплерографии больных ХАП

Показатель	Норма	Контрольная группа		Основная группа	
		до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
Сосудистая плотность, сосуд на 1 мм	$0,93 \pm 0,02$	$0,89 \pm 0,03^{*,**}$	$1,47 \pm 0,03^{*,**}$	$0,82 \pm 0,02^*$	$0,87 \pm 0,03^*$
Пиковая систолическая скорость, см/с	$10,38 \pm 0,3$	$9,16 \pm 0,38^{*,**}$	$10,58 \pm 0,35^{*,**}$	$9,02 \pm 0,40^*$	$9,11 \pm 0,41^*$
Средняя линейная скорость, см/с	$5,82 \pm 0,36$	$5,72 \pm 0,37^{*,**}$	$7,53 \pm 0,36^{*,**}$	$5,78 \pm 0,35^*$	$5,94 \pm 0,37^*$

Достоверность различий: \* по сравнению с нормой, \*\* по сравнению с контрольной группой при  $p < 0,05$ .

аппарате с эффектом гиперкапнической гипоксии отмечено статистически значимое повышение указанных показателей (см. табл. 1).

Согласно данным ЛДФ до лечения в обеих группах имело место снижение тканевой перфузии, модуляций кровотока и коэффициента вариации, снижение нейрогенного тонуса, повышение показателя шунтирования, миогенного тонуса и умеренное снижение индекса эффективности микроциркуляции. После лечения отмечено повышение тканевой перфузии, повышение модуляции кровотока, увеличение индекса эффективности микроциркуляции, уменьшение миогенного тонуса, снижение показателя шунтирования. Данные изменения в основной группе были значимо более выражены, что свидетельствует о более высокой эффективности лечения с использованием тренировок с

эффектом гиперкапнической гипоксии (табл. 2).

Также выявлена положительная динамика в отношении параметров ультразвуковой доплерографии после лечения в обеих группах (табл. 1). Исследование кровотока в предстательной железе у пациентов основной и контрольной групп показало, что положительная динамика была более выражена у пациентов, получавших наряду со стандартной терапией, дыхательные тренировки на аппарате с эффектом гиперкапнической гипоксии (табл. 2). В группе пациентов, проходивших курс дыхательных тренировок, отмечалось более выраженное уменьшение рубцового процесса в ткани предстательной железы, обогащение сосудистого рисунка, повышение скорости потока крови в сосудах предстательной железы, что свидетельствует о более высокой

эффективности лечения с использованием тренировок с эффектом гиперкапнической гипоксии.

В ходе лечения в обеих группах отмечалось уменьшение или купирование болевого синдрома и дизурических явлений, что является закономерным действием стандартной терапии. Однако клинические эффекты в основной группе были достоверно лучше. Применение базовой терапии оказывает клинический эффект, но при этом влияние ее на гемодинамику и микроциркуляцию предстательной железы незначительно. Эти показатели остаются ниже, чем в основной группе, дополненной тренировками с гиперкапнической гипоксией.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Приведенные данные и результаты исследований свидетельствуют о высокой клинической эффективности гиперкапнической гипоксии в комплексной терапии больных ХАП. При этом достоверно отмечено уменьшение клинических проявлений заболевания, которое обусловлено улучшением микроциркуляции. Это происходит за счет улучшения артериального кровотока, увеличения перфузии крови и объема кровотока в артериолах, увеличения притока крови в систему микроциркуляции, уменьшение гипоксии и ишемизации тканей, увеличение активного механизма регуляции кровотока. Гиперкапническая гипоксия хорошо переносится пациентами, не вызывая побочных реакций, позволяет добиться более длительного периода ремиссии заболевания, что дает возможность рекомендовать его применение в широкой клинической практике. ■

**Таблица 2. Результаты исследования микроциркуляции предстательной железы по данным лазерной доплеровской флоуметрии у больных ХАП**

Показатель	Норма (здоровые мужчины)	Контрольная группа		Основная группа	
		до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
Средний поток крови, пф.ед.	40,8 ± 0,2	40,4 ± 0,07 *	41,1 ± 0,27*	39,6 ± 0,17*,**	42,1 ± 0,76*,**
Среднее кв. отклонение пф.ед.	5,0 ± 0,04	4,25 ± 0,04*	4,55 ± 0,01*	4,17±0,02*,**	5,4 ± 0,06*
Коэффициент вариации, %	11,3 ± 0,7	0,95 ± 0,02*	11,41 ± 0,02*	10,45 ± 0,04*,**	12,4 ± 0,84*,**
Миогенный тонус, отн.ед.	0,85 ± 0,01	10,1 ± 0,8*	0,90 ± 0,02*	0,89 ± 0,01*,**	0,85 ± 0,01*,**
Нейрогенный тонус,отн.ед.	0,71 ± 0,01	0,68 ± 0,01*	0,71 ± 0,01*	0,68 ± 0,01*,**	0,74 ± 0,02*,**
Показатель шунтирования, у.е.	1,16 ± 0,05	1,33±0,04*	1,24±0,03*	1,30 ± 0,04*,**	1,13 ± 0,02*,**
Индекс эффективности микроциркуляции, у.е.	1,2 ± 0,04	1,04 ± 0,07*	1,11 ± 0,04*	1,07 ± 0,03*,**	1,21 ± 0,03*,**

Достоверность различий: \* по сравнению с нормой, \*\*по сравнению с контрольной группой при  $p < 0,05$ .

**Ключевые слова:** хронический абактериальный простатит, гиперкапния, гипоксия, микроциркуляция предстательной железы.

**Key words:** chronic abacterial prostatitis, hypercapnia, hypoxia, prostate microcirculation.

**Резюме:**

*Цель исследования* – оценка эффективности влияния гиперкапнической гипоксии на микроциркуляцию предстательной железы у больных ХАП.

*Материалы и методы.* Для оценки влияния гиперкапнической гипоксии на кровоток в предстательной железе (ПЖ) у больных хроническим абактериальным простатитом (ХАП), нами проведены исследования у 39 мужчин в возрасте 20-50 лет, которые были разделены на 2 группы. Первую (контрольную) группу составили 18 (46%) пациентов, которые получали только базовую терапию: левофлоксацин (Таваник) по 1 таблетке 1 раз в сутки №10, тамсулозин (Омник) по 1 таблетке утром в течение 10 дней, экстракт плодов пальмы ползучей (Простамол Уно) по 1 капсуле 1 раз в день, нимесулид (Нимесил) по 1 порошку 1-2 раза в сутки в течение 5-7 дней, а также местно свечи (Сампрост) в прямую кишку по 1 свече № 10. Базовая терапия была назначена на основании клинических рекомендаций, разработанных Российским обществом урологов и Ассоциацией медицинских обществ по качеству. Вторую (основную) группу составил 21 (54%) пациент, которым помимо базовой терапии проводили лечение на дыхательном приборе с эффектом гиперкапнической гипоксии, в количестве 10 тренировок на курс. Такие тренировки приводят к повышению парциального давления углекислого газа и снижению кислорода во вдыхаемом воздухе, тем самым стимулируют ангиогенез и оказывают эффект на органную микроциркуляцию. Для оценки кровотока в предстательной железе использовались данные лазерной доплеровской флоуметрии, полученные при помощи лазерного анализатора капиллярного кровотока ЛАКК-02. Этот способ диагностики различных микроциркуляторных нарушений, отличается точностью, высокой чувствительностью, длительной экспозицией.

*Результаты.* После лечения было выявлено улучшение артериального кровотока в ПЖ, увеличение перфузии крови и объема кровотока в артериолах и, увеличение притока крови в систему микроциркуляции ПЖ, уменьшение гипоксии и ишемизации тканей органа, увеличение активного механизма регуляции кровотока ПЖ.

*Заключение.* Гиперкапническая гипоксия положительно влияет на микроциркуляцию в предстательной железе, что позволяет сделать выводы о ее эффективности в терапии ХАП.

*Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.*

**Summary:**

**Complex treatment of patients with chronic abacterial prostatitis using hypercapnic hypoxia**

*S.S. Maksimova, A.I. Neymark*

*Aim.* To evaluate the effectiveness of the impact of hypercapnic hypoxia on prostate microcirculation in patients with chronic abacterial prostatitis (CAP).

*Materials and methods.* For the evaluation of the impact of hypercapnic hypoxia on prostate blood flow in patients with CAP, we examined 39 male patients aged 20-50 and divided them into two groups. The first group consisted of 18 patients (46%), who were receiving only basal therapy comprising daily administration of one pill of levofloxacin (Tavanic), one capsule of tamsulosin (Omnic), one capsule of Serenoa repens extract (Prostamol Uno), one sachet of nimesulide (Nimesil) 1-2 timer per day and rectal administration of one suppository of Samprost. The basal therapy was prescribed according to clinical recommendations developed by the Russian Urological Society and the Association of Medical Societies for Quality.

The second group consisted of 21 patients (54%), whose treatment, apart from the basal therapy, included respiratory exercises with the effect of hypercapnic hypoxia (10 sessions during the course). Such exercises lead to the increase in the partial pressure of carbon dioxide and to the decrease in the partial pressure of oxygen and therefore affect organ microcirculation. In order to examine the blood flow in the prostate, we used the data from laser Doppler flowmetry obtained using the laser analyzer LAKK-02. This diagnostic technique, aimed at detecting various microcirculatory defects, is more accurate, sensitive and enables longer time of exposure.

*Results.* After the course of treatment, we revealed the improvement of arterial blood flow in the prostate, elevation of blood perfusion and arteriolar flow and the boost of prostate microcirculation. We also noticed the decrease of hypoxia and ischaemization of prostate tissues and the presence of active mechanism of blood flow regulation in the prostate.

*Conclusion.* Hypercapnic hypoxia largely contributes to prostate microcirculation, which indicates its effectiveness for treating CAP

*Authors declare lack of the possible conflicts of interests.*

**ЛИТЕРАТУРА**

1. Лопаткин Н.А. Урология. Клинические рекомендации. Москва 2013, 303 с.
2. Кульчавеня Е.В., Неймарк А.И. Простатит. Библиотека врача-специалиста. М.: ГЭОТАР-Медия, 2010. 212 с.
3. Коган М.И., Белоусов И.И., Болоцков А.С. Артериальный кровоток в простате при синдроме хронической тазовой боли/хроническом простатите. *Урология*. 2011;(3):22-28.
4. Куликов В.П., Кандауров О.Н., Беспалов А.Г., Якушев Н.Н. Устройство для создания дозированной гиперкапнической гипоксии. Патент на изобретение № 2383360. Приоритет от 09 января 2008 г.
5. Неймарк А.И., Максимова С.С. Влияние гиперкапнической гипоксии на течение хронического абактериального простатита. *Урология* 2016;(3): 81с.
6. Васичкин В.И. Справочник по массажу. Медицина. 1991. 176с.

**REFERENCES (12)**

1. Lopatkin N.A. Urologiya. Klinicheskie rekomendatsii. [Urology. Clinical recommendations.] Moscow 2013, 303 s. (In Russian)
2. Kulchavenya E.V., Neymark A.I. Prostatit. Biblioteka vracha-spetsialista. Izdatelstvo. [Prostatitis. Library specialist doctor.] M.: GEOTAR-Mediya, 2010. 212 s. (In Russian)
3. Kogan M.I., Belousov I.I., Bolotskov A.C. Arterialnyy krovotok v prostate pri sindrome hronicheskoy tazovoy boli/hronicheskom prostatite. [Arterial blood flow in the prostate with chronic pelvic pain syndrome / chronic prostatitis] *Urologiya* 2011;3:22-28. (In Russian)
4. Kulikov V.P., Kandaurov O.N., Bepalov A.G., Yakushev H.H. Ustroystvo dlya sozdaniya dozirovannoy giperkapnicheskoy gipoksii. [Device for the creation of dosed hypercapnic hypoxia.] Patent na izobrenenie # 2383360. Prioritet ot 09 yanvarya 2008 g. (In Russian)
5. Neymark A.I., Maksimova S.C. Vliyanie giperkapnicheskoy gipoksii na techenie hronicheskogo abakterialnogo prostatita. [The effect of hypercapnic hypoxia on the course of chronic abacterial prostatitis] *Urologiya* 2016;(3): 81 s. (In Russian)
6. Basichkin B.I. Spravochnik po massazhu.[Massage handbook]// Meditsina. 1991. 176p. (In Russian)

# Опыт применения комплексного препарата «Мираксант» у мужчин с идиопатическим бесплодием в условиях реальной клинической практики

**Е.А. Ефремов<sup>1</sup>, М.Н. Коршунов<sup>2</sup>, О.В. Золотухин<sup>3</sup>, Ю.Ю. Мадькин<sup>3</sup>, С.С. Красняк<sup>1</sup>**

<sup>1</sup> НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России

<sup>2</sup> ФГБУ ДПО «ЦГМА» Управление делами Президента РФ

<sup>3</sup> ИДПО Воронежского государственного медицинского университета им. Н.Н. Бурденко

## Сведения об авторах:

Ефремов Е.А. – д.м.н., заведующий отделом андрологии и репродукции человека НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России; профессор кафедры урологии, андрологии и онкоурологии ФДПО ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России; e-mail: konfandrology@rambler.ru

Efremov E.A. – Dr.Sc. Head of the Department of Andrology and Human Reproduction of department of N.A. Lopatkin Scientific Research Institute of Urology and Interventional Radiology – Branch of the National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of Russian Federation; e-mail: konfandrology@rambler.ru

Коршунов М.Н. – к.м.н., доцент кафедры урологии ФГБУ ДПО «ЦГМА» Управление делами Президента РФ, Москва, Россия, e-mail: m\_korshunov@bk.ru

Korshunov M.N. – Ph.D., Associate Professor of the Department of Urology FGBU DPO "CGMA" Office of the President of the Russian Federation, Moscow, Russia, e-mail: m\_korshunov@bk.ru

Золотухин О.В. – к.м.н., заместитель главного врача по медицинской части БУЗ ВО «Воронежская областная клиническая больница №1», доцент кафедры Онкологии и специализированных хирургических дисциплин ИДПО Воронежского государственного медицинского университета им. Н.Н. Бурденко, главный внештатный уролог Департамента здравоохранения Воронежской области, Воронеж, Россия, e-mail: zolotuhin-o@yandex.ru

Zolotuhin O.V. – Ph.D, deputy chief doctor of the Voronezh regional hospital №1, chief urologist of the Voronezh region, e-mail: zolotuhin-o@yandex.ru

Мадькин Ю.Ю. – к.м.н., доцент кафедры онкологии и специализированных хирургических дисциплин ИДПО Воронежского государственного медицинского университета им. Н.Н. Бурденко, главный внештатный специалист по репродуктивному здоровью Департамента здравоохранения Воронежской области, Воронеж, Россия, e-mail: madykin@mail.ru

Madikin Yu.Yu. – Ph.D, associate professor of Voronezh state medical university named after N.N. Burdenko, the main specialist in reproductive health of the department of health of the Voronezh Region, Russia, e-mail: madykin@mail.ru

Красняк С.С. – младший научный сотрудник отд. андрологии и репродукции человека НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, Москва, Россия, e-mail: krasnyakss@mail.ru

Krasnyak S.S. – researcher of the department of andrology and human reproductive health of N.A. Lopatkin Scientific Research Institute of Urology and Interventional Radiology - branch of the National Medical Research Centre of Radiology of the Ministry of Health of Russian Federation; e-mail: krasnyakss@mail.ru

Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) определяет бесплодие как «неспособность достичь клинической беременности через 12 месяцев или более при регулярной незащищенной половой жизни» [1]. Уровни бесплодия в 2010 году были аналогичны уровням 1990 года в большинстве стран мира, кроме снижения этого показателя в странах Африки к югу от Сахары и в Южной Азии [2]. Пара, которая безуспешно пыталась зачать год или больше, считается субфертильной или менее фертильной, чем типичная здоровая пара [3].

От 40 до 50% случаев бесплодия обусловлены женским фактором. Они включают: овуляторную недостаточность, повреждение фаллопиевых труб, эндометриоз, эндокринные нарушения, инфекционно-воспалительные заболевания органов малого таза, низкое качество яйцеклеток – как вариант овулятор-

ной недостаточности и необъяснимую субфертильность. Считается, что в мире до 25% пар, которые пытаются зачать ребенка, испытывают трудности с деторождением [4,5]. Чтобы преодолеть проблемы с фертильностью, многие пары прибегают к лечению методами вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ). К ним относятся индукция овуляции, внутриматочная инсеминация спермой мужа или донора (ИОСМ/ИОСД), экстракорпоральное оплодотворение (ЭКО) и интрацитоплазматическая инъекция сперматозоида (ИКСИ).

Как женщины, так и мужчины нередко используют антиоксидантные добавки для подготовки к процедурам ВРТ и/или одновременно с лечением иными средствами, а некоторые пары используют только антиоксиданты без применения ВРТ в попытке улучшить свою фертильность. Антиоксиданты – это биологические и химические соединения,

которые уменьшают окислительный стресс (дисбаланс между образованием активных форм кислорода и способностью организма к детоксикации). Они представляют собой группу органических нутриентов, которые включают витамины, минералы, активные ингредиенты растительного происхождения, и используются в виде моно- или комбинированной терапии. Исчерпывающий мета-анализ показал, что применение антиоксидантов при бесплодии более чем в 2 раза повышает вероятность зачатия [6].

Цинк является мощным антиоксидантным средством и основным компонентом системы антиоксидантной защиты организма, состоящей из активных ферментов, таких, как супероксиддисмутаза, каталаза. Кроме того, цинк в качестве катализатора может предотвращать перекисное окисление липидов путем перемещения или переноса металлов, включая железо и медь [7].

В одном из исследований подопытные, получавшие диету с дефицитом цинка, демонстрировали снижение потенциала антиоксидантной защиты и одновременное увеличение перекисного окисления липидов в ткани яичка [8]. Нужно отметить, что у мужчин цинк играет важную роль в регуляции сывороточного уровня тестостерона [9].

*L-карнитин* – витаминоподобное вещество, которое повышает уровень клеточной энергии в митохондриях, защищает мембраны клеток и структуру ДНК от индуцированного активными формами кислорода апоптоза [10,11]. L-карнитин присутствует в придатке яичка и семенной плазме, обуславливая поддержку подвижности сперматозоидов и их дозревания [12].

*Астаксантин* – еще один мощнейший антиоксидант – Астаксантин – каротиноид, имеющий по сравнению с бета-каротином два дополнительных атома кислорода на каждом из шестичленных колец. Астаксантин является наиболее мощным из всех известных антиоксидантов. Его сила как антиоксиданта в 75 раз больше, чем у альфа-липоевой кислоты, приблизительно в 550 раз больше, чем у катехинов зеленого чая и витамина Е, в 800 раз больше, чем у коэнзима Q10, и приблизительно в 6000 раз больше, чем витамина С [13]. Кроме того, последние исследования также показали, что астаксантин восстанавливает стероидогенез в клетках Лейдига за счет снижения образования активных форм кислорода. В группе терапии достоверно повышается и длительно поддерживается уровень прогестерона и тестостерона [14].

*Мака перуанская* (*Lepidium meyenii*, Клоповник Мейена) представляет собой травянистое двухлетнее растение семейства крестоцветных, произрастающее в высокогорных районах Анд в Перу. В дополнение к сахарам и белкам корень Маки содержит уридин, глюкозинолаты, яблочную кислоту и ее бензоильные

производные, также содержит глюкотропеолин и м-метокси глюкотропеолин [15]. Метаноловый экстракт корня маки также содержит (1R, 3S)-1-метил-тетрагидро-карболин-3-карбоновую кислоту – молекула, которая оказывает множество воздействий на центральную нервную систему [16]. Мака содержит химическое вещество под названием р-метоксибензилизотиоцианат, который, по общему мнению, обладает свойствами афродизиака. Многие из активных компонентов Маки перуанской могут быть разрушены или инактивированы кислым содержимым желудка, поэтому лекарственная форма в виде кишечнорастворимой капсулы позволяет доставить все действующие вещества в кишечник, исключая воздействие желудочного сока. Экстракт Маки перуанской показал способность увеличивать выработку фолликулостимулирующего гормона в гипофизе, что позволяет активизировать клетки Сертоли в яичках [17]. Кроме того, водно-спиртовой экстракт Маки увеличивает уровень тестостерона путем активизации клеток Лейдига [18]. Также было доказано, что применением Маки позволяет улучшить подвижность сперматозоидов и их концентрацию, как в экспериментальных, так и клинических исследованиях [19,20].

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведена мультицентровая оценка эффективности и безопасности применения биологически активной добавки к пище (БАД) «Мираксант»® у мужчин с идиопатическим бесплодием. Целью исследования было оценить динамику параметров спермограммы (концентрация, подвижность, морфология, жизнеспособность) и уровня гормонов (общий тестостерон, глобулин, связывающий половые гормоны – ГСПГ, фолликулостимулирующий гормон – ФСГ, лютеинизирующий гормон – ЛГ, ингибин В) на фоне терапии препаратом «Мираксант»®.

В исследовании приняли участие 86 мужчин, проходящих обследование и лечение по поводу бесплодия в браке. Средний возраст наблюдаемых составил 31,6±5,8 года (19-45 лет). Средняя продолжительность бесплодного брака – 14,2±6,9 мес. Спермиологическое исследование проводилось и оценивалось в соответствии с Руководством ВОЗ 5-го пересмотра (2010). Критерии исключения: инфекционно-воспалительные заболевания уrogenитального тракта, варикоцеле, генетические нарушения, эндокринные нарушения, аутоиммунное бесплодие.

Таким образом, исследуемую группу составили бесплодные мужчины с идиопатической патоспермией. Пациенты получали препарат «Мираксант»® на регулярной основе по одной капсуле (400 мг) 2 раза в день. Длительность лечения составляла 90 дней. Кроме медикаментозного лечения все пациенты получили рекомендации по изменению образа жизни и избавлению от вредных привычек.

В состав препарата «Мираксант»® входят: L-карнитин – 150 мг, Маки перуанской (*Lepidium meyenii*) корневой сухой экстракт 10:1 – 165 мг, одноклеточной водоросли *Nematococcus pluvialis* сухой экстракт, содержащий Астаксантин – 60 мг, цинка цитрат – 50 мг (в пересчете на цинк – 17,05 мг).

Проверка достоверности изменения показателей относительно исходного уровня выполнялась для количественных переменных с использованием парного критерия Стьюдента (paired t-test), либо знаковым критерием Вилкоксона (Wilcoxon signed test) в случае ненормальности распределения признака.

## РЕЗУЛЬТАТЫ

*Исследование гормонального статуса*

В ходе оценки гормонального статуса было выявлено незначительное, но достоверное увеличение

уровня тестостерона. Уровень общего тестостерона до начала приема «Мираксанта»® и 3-месячного курса составил  $17,57 \pm 5,08$  и  $17,86 \pm 4,9$ , соответственно ( $p=0,017$ ) (рис. 1).

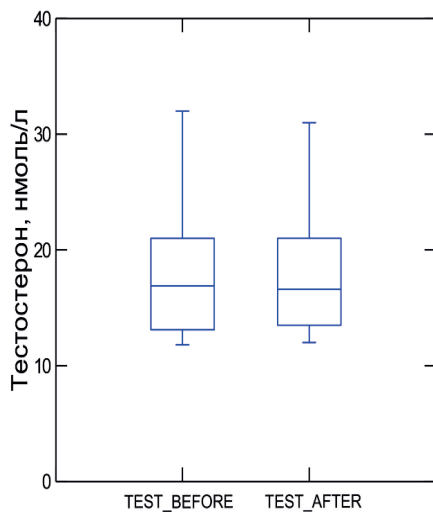


Рис. 1. Динамика уровня общего тестостерона при приеме «Мираксанта»

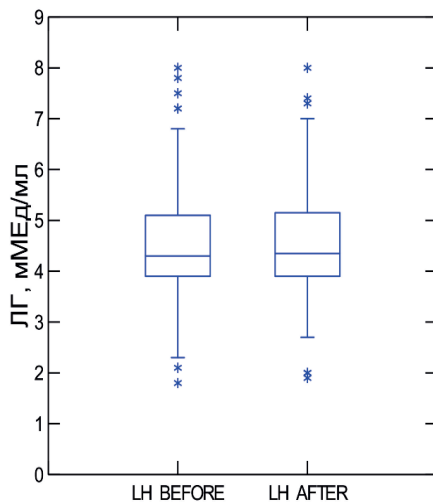


Рис. 2. Динамика уровня ЛГ при приеме «Мираксанта»®

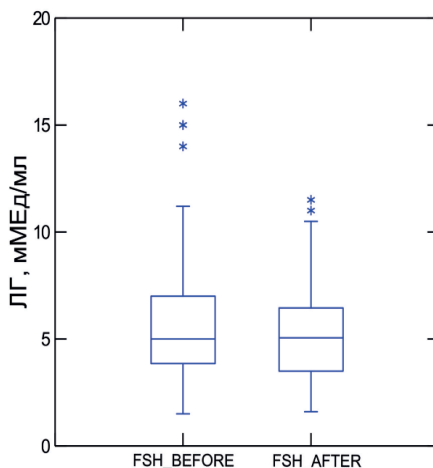


Рис. 3. Динамика уровня ФСГ при приеме «Мираксанта»®

Уровень лютеинизирующего гормона до и после приема «Мираксанта»® практически не изменялся и составил  $4,52 \pm 1,24$  и  $4,49 \pm 1,29$  мМЕд/мл соответственно ( $p=0,642$ ) (рис. 2).

Уровень фолликулостимулирующего гормона после приема «Мираксанта»® незначительно, но достоверно снижился с  $5,71 \pm 2,96$  до  $5,24 \pm 2,13$  мМЕд/мл ( $p=0,045$ ) (рис. 3).

Уровень пролактина в ходе исследования достоверно не изменился и составил  $180,4 \pm 56,1$  и  $180,1 \pm 52,1$  мЕд/л до и после лечения, соответственно ( $p=0,86$ ). Уровень глобулина, связывающего половые гормоны, также достоверно не изменился. Показатель ингибина В в ходе исследования достоверно не менялся, но показал тенденцию к увеличению. Средний уровень ингибина В до и после применения препарата «Мираксант»® составил  $127,6 \pm 17,3$  и  $139,5 \pm 28,8$  пг/мл, соответственно.

*Изменение параметров эякулята*

Средняя концентрация сперматозоидов в эякуляте после 3 месяцев приема «Мираксанта»® достоверно увеличилась с  $14,4 \pm 7,9 \cdot 10^6$ /мл до  $15,8 \pm 8,6 \cdot 10^6$ /мл, ( $p=0,0001$ ). Прирост показателя составил 9,7% (рис. 4).

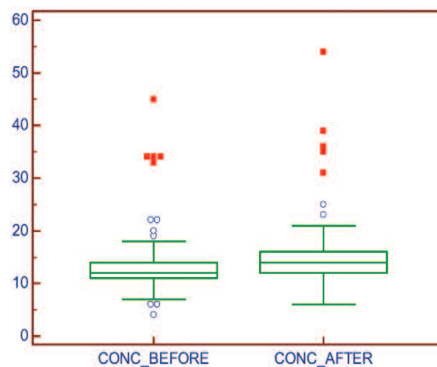


Рис. 4. Динамика средней концентрации сперматозоидов эякуляте, млн/мл

Общая подвижность сперматозоидов на фоне приема «Мираксанта»® достоверно и выражено увеличилась (на 22,5%). Средний процент подвижных сперматозоидов до и после приема «Мираксанта»® составил  $32,5 \pm 8,0\%$  и  $39,91 \pm 7,9\%$ , соответственно ( $p < 0,0001$ ) (рис. 5).

Морфология сперматозоидов по строгим критериям Крюгера достоверно не изменилась, но показала тенденцию к улучшению. Доля морфологически нормальных сперматозоидов увеличилась с  $3,87 \pm 2,93\%$  до  $4,02 \pm 3,03\%$  после приема «Мираксанта»® ( $p=0,25$ ).

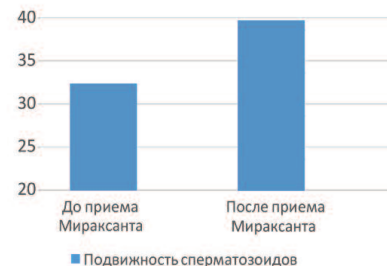


Рис. 5. Динамика показателя общей подвижности сперматозоидов в %

Общее количество сперматозоидов в эякуляте достоверно не изменилось.

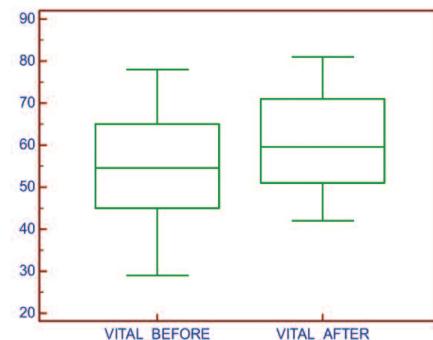


Рис. 6. Динамика жизнеспособности сперматозоидов на фоне приема «Мираксанта»® в %

В результате применения препарата «Мираксант»® отмечается выраженное и достоверное увеличение жизнеспособности сперматозоидов. Средняя величина показателя жизнеспособности до и после лечения составила  $54,4 \pm 13,4\%$  и  $60,9 \pm 11,7\%$  ( $p < 0,0001$ ). Средний прирост жизнеспособности относительно исходного значения составил 11,7% (рис. 6).

Таким образом, после лечения у пациентов были отмечены следующие эффекты:

- Достоверное выраженное увеличение подвижности сперматозоидов на 22,5% к третьему месяцу лечения;
- Достоверное повышение жизнеспособности сперматозоидов на 11,7% после приема «Мираксанта»;



- Увеличение концентрации сперматозоидов на 9,7%;

- Хороший эффект от лечения достигнут у 20% пациентов. Удовлетворительный эффект – в 36,7% случаев. Таким образом, суммарный положительный эффект от приёма препарата составил 56,7%;

- Уровень общего тестостерона, ФСГ, ЛГ, пролактина и ГСПГ в ходе лечения не претерпел существенных изменений;

- Каких-либо нежелательных или побочных эффектов, в ходе лечения (изменение АД, ЧСС, аритмии, приступы бессонницы и т.д.) зарегистрировано не было. Безопас-

ность применения препарата «Мираксант»® так же подтверждена отсутствием динамики параметров функционирования жизненно важных органов и систем и какими-либо изменениями основных лабораторных показателей (клинический анализ крови, мочи, биохимический анализ крови).

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Данное проспективное несравнительное клиническое исследование по изучению препарата «Мираксант»® продемонстрировало его клиническую эффективность у 56,7%

мужчин и безопасность применения при идиопатическом бесплодии. Являясь натуральным биологически активным комплексом препарат «Мираксант»® способствовал, в ряде случаев, достоверному увеличению концентрации, подвижности и жизнеспособности сперматозоидов, без развития каких-либо нежелательных побочных эффектов.

Результаты проведённого исследования позволяют рекомендовать использовать биологически активный комплекс «Мираксант»® в комплексной терапии бесплодных мужчин с идиопатической патоспермией. ■

**Ключевые слова:** : *идиопатическое мужское бесплодие, подвижность сперматозоидов, патоспермия, антиоксиданты.*

**Key words:** *idiopathic male sterility, sperm cell motility, pathospermia, antioxidants.*

#### Резюме:

Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) определяет бесплодие как «неспособность достичь клинической беременности через 12 месяцев или более при регулярной незащищенной половой жизни».

Чтобы преодолеть проблемы с фертильностью, многие пары прибегают к лечению методами вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ), а некоторые пары используют только антиоксиданты без применения ВРТ в попытке улучшить свою фертильность.

Авторами была проведена мультицентровая оценка эффективности и безопасности применения биологически активной добавки к пище (БАД) «Мираксант»® у мужчин с идиопатическим бесплодием. Целью исследования было оценить динамику параметров спермограммы (концентрация, подвижность, морфология, жизнеспособность) и уровня гормонов (общий тестостерон, ГСПГ, ФСГ, ЛГ, ингибин В) на фоне терапии препаратом «Мираксант»®. В исследовании приняли участие 86 мужчин, проходящих обследование и лечение по поводу бесплодия в браке. Средний возраст наблюдаемых составил – 31,6±5,8 года (19 – 45 лет). Средняя продолжительность бесплодного брака – 14,2±6,9 мес.

После лечения у пациентов были отмечены следующие эффекты: достоверное выраженное увеличение подвижности сперматозоидов на 22,5% к третьему месяцу лечения; повышение жизнеспособности сперматозоидов на 11,9%. Данное проспективное несравнительное клиническое исследование по изучению препарата «Мираксант»® продемонстрировало

#### Summary:

#### Application of Miraxant complex drug for treating men with idiopathic sterility: a clinical case

E.A. Efremov, M.N. Korshunov, O.V. Zolotukhin, Yu.Yu. Madyikin, S.S. Krasnyak

According to the World Health Organization, sterility is defined as the “failure to achieve a clinical pregnancy after 12 months or more of regular unprotected sexual intercourse”. In order to overcome such complications, many couples try assisted reproductive technologies (ART), whereas the others use antioxidants avoiding ART, hoping to improve their fertility.

We conducted a multicenter evaluation of the effectiveness and safety of the Miraxant dietary supplement for treating males with idiopathic sterility. The aim of the study was to analyze the spermogram parameters (sperm cells concentration, motility, morphology and viability) and hormonal levels (testosterone, sex hormone-binding globulin, follicle stimulating hormone, luteinizing hormone and inhibin B). The study comprised 86 men undergoing treatment of sterility. The mean age of patients was 31.6 ± 5.8 years (from 19 to 45 years). The mean duration of sterile marriage was 14.2 ± 6.9 months.

After the treatment, the following effects were reported: a significant improvement of sperm cell motility by 22.5% (by the third month of treatment), and an increase of their viability by 11.9%. This prospective non-comparative study on Miraxant has

его клиническую эффективность у 56,7% мужчин и безопасность применения при идиопатическом бесплодии.

Результаты проведенного исследования позволяют рекомендовать использовать биологически активный комплекс «Мираксант»® в комплексной терапии бесплодных мужчин с идиопатической патоспермией.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

demonstrated its clinical effectiveness in 56.7% of men and safety in treating idiopathic sterility.

According to the results of the study, it is advisable to use the Miraxant dietary supplement as a part of a complex therapy of men with idiopathic pathospermia.

Authors declare lack of the possible conflicts of interests.

## ЛИТЕРАТУРА

- Agarwal A, Nallella KP, Allamaneni SSR, Said TM. Role of antioxidants in treatment of male infertility: An overview of the literature. *Reprod Biomed Online*. 2004. doi:10.1016/S1472-6483(10)61641-0
- Bagchi D. Oxygen free radical scavenging abilities of vitamins C, E, b-carotene, pycnogenol, Grape seed proanthocyanidin extract and astaxanthins in vitro 2001. Creighton University School of Health Sciences 2500 California Plaza. URL: <https://www.cyanotech.com/pdfs/bioastin/batl06.pdf>
- Boivin J, Bunting L, Collins JA, Nygren KG. International estimates of infertility prevalence and treatment-seeking: Potential need and demand for infertility medical care. *Hum Reprod* 2007;22(6), 1506–1512. doi:10.1093/humrep/dem046
- Bray TM, Bettger WJ. The physiological role of zinc as an antioxidant. *Free Radic Biol Med* 1990;8(3), 281–291. doi:10.1016/0891-5849(90)90076-U
- Costa M, Canale D, Filicori M, D'Iddio S, Lenzi A. L- carnitine in idiopathic asthenozoospermia: a multicenter study. *Andrologia*, 1994;26(3), 155–159. doi:10.1111/j.1439-0272.1994.tb00780.x
- Evers JLH. Female subfertility. *Lancet* 2002;360:151–159. doi:10.1016/S0140-6736(02)09417-5
- Gasco M, Villegas L, Yucra S, Rubio J, Gonzales GF. Dose-response effect of Red Maca (*Lepidium meyenii*) on benign prostatic hyperplasia induced by testosterone enanthate. *Phytomedicine* 2007;14(7–8), 460–464. doi:10.1016/j.phymed.2006.12.003
- Gonzales C, Rubio J, Gasco M, Nieto J, Yucra S, Gonzales G. Effect of short-term and long-term treatments with three ecotypes of *Lepidium meyenii* (MACA) on spermatogenesis in rats. *J Ethnopharmacol* 2006;103(3), 448–454.
- Gonzales GF, Cordova A, Gonzales C, Chung A, Vega K, Villena A. Improved sperm count after administration of *Lepidium meyenii* (maca) in adult men. *Asian J Andrology* 2001;3(4), 301–304. doi:10.1016/j.cell.2014.09.029
- Hart R. Unexplained infertility, endometriosis, and fibroids. *BMJ* 2006;327(7417), 721–724. doi:10.1136/bmj.327.7417.721
- Mascarenhas MN, Flaxman SR, Boerma T, Vanderpoel S, Stevens GA. National, Regional, and Global Trends in Infertility Prevalence Since 1990: A Systematic Analysis of 277 Health Surveys. *PLoS Medicine* 2012;9(12). doi:10.1371/journal.pmed.1001356
- Moncada ML, Vicari E, Cimino C, Calogero AE, Mongioi A, D'Agata R. Effect of acetylcarnitine treatment in oligoasthenospermic patients. *Acta Eur Fertil* 1992;23(5), 221–4.
- Ohta Y, Yoshida K, Kamiya S, Kawate N, Takahashi M, Inaba T, et al. Feeding hydroalcoholic extract powder of *Lepidium meyenii* (maca) increases serum testosterone concentration and enhances steroidogenic ability of Leydig cells in male rats. *Andrologia*, 2016;48(3), 347–354. doi:10.1111/and.12453
- Özkan KU, Boran Ç, Kiliç M, Garipardıç M, Kurutaş EB. The Effect of Zinc Aspartate Pretreatment on Ischemia-Reperfusion Injury and Early Changes of Blood and Tissue Antioxidant Enzyme Activities after Unilateral Testicular Torsion-Detorsion. *J Pediatr Surg* 2004;39(1), 91–95. doi:10.1016/j.jpedsurg.2003.09.013
- Piacente S, Carbone V, Plaza A, Zampelli A, Pizza C. Investigation of the tuber constituents of maca (*Lepidium meyenii* Walp.). *J Agric Food Chem*. 2002;50(20), 5621–5625. doi:10.1021/jf020280x
- Prasad AS, Mantzoros CS, Beck FWJ, Hess JW, Brewer GJ. Zinc status and serum testosterone levels of healthy adults. *Nutrition* 1996;12(5), 344–348. doi:10.1016/S0899-9007(96)80058-X
- Showell MG, Mackenzie-Proctor R, Jordan V, Hart RJ. Antioxidants for female subfertility. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 7, 2017;CD007807. doi:10.1002/14651858.CD007807.pub3
- Uchiyama F, Jikyo T, Takeda R, Ogata M. *Lepidium meyenii* (Maca) enhances the serum levels of luteinising hormone in female rats. *J Ethnopharmacol* 2014;151(2), 897–902. doi:10.1016/j.jep.2013.11.058
- Wang JY, Lee YJ, Chou MC, Chang R, Chiu CH, Liang YJ, Wu LS. Astaxanthin protects steroidogenesis from hydrogen peroxide-induced oxidative stress in mouse Leydig cells. *Marine Drugs* 2015;13(3), 1375–1388. doi:10.3390/md13031375
- Zegers-Hochschild F, Adamson GD, de Mouzon J, Ishihara O, Mansour R, Nygren K, et al. International Committee for Monitoring Assisted Reproductive Technology (ICMART) and the World Health Organization (WHO) revised glossary of ART terminology. *Fertil Steril* 2009;92(5), 1520–1524. doi:10.1016/j.fertnstert.2009.09.009



КАКОЕ ЭТО СЧАСТЬЕ – БЫТЬ ОТЦОМ!

## Ответственное Отцовство



**МИРАКСАНТ – современный комплекс с уникальным составом необходимых натуральных компонентов, курсовой прием которого, эффективно и безопасно решает проблему мужского (идиопатического) бесплодия.**

**✓ ЕДИНСТВЕННЫЙ КОМПЛЕКС ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ МУЖСКОГО БЕСПЛОДИЯ, СОДЕРЖАЩИЙ В СВОЕМ СОСТАВЕ ИСТОЧНИК АСТАКСАНТИНА - САМОГО МОЩНОГО ПРИРОДНОГО АНТИОКСИДАНТА**

На фоне приема «Мираксанта», к третьему месяцу лечения происходит:

- увеличение подвижности сперматозоидов на 22,8%
- увеличение жизнеспособности сперматозоидов на 11,9%
- увеличение средней концентрации сперматозоидов на 9,7%
- положительная динамика к улучшению морфологии сперматозоидов

**Суммарный положительный эффект от приёма препарата достигнут у 56,7% пациентов!**

В ходе лечения, у пациентов не было зарегистрировано каких-либо нежелательных или побочных эффектов.

**«Результаты проведённого исследования, позволяют рекомендовать биологически активный комплекс «Мираксант»® в комплексной терапии пациентов с идиопатическим бесплодием, особенно с олигоастенозооспермией.»**

Экспериментальная и клиническая урология. 2018. №1. Опыт применения комплексного препарата «Мираксант» у мужчин с идиопатическим бесплодием в условиях реальной клинической практики. Ефремов Е.А., Коршунов М.Н., Золотухин О.В., Мадыкин Ю.Ю., Красняк С.С.



Свидетельство о государственной регистрации № RU.77.99.11.003.E.004042.09.16 от 14.09.2016 г.

Для специалистов

# Перспективное несравнительное клиническое исследование по изучению эффективности и безопасности биологически активной добавки «Альфа» в лечении пациентов с гипогонадизмом

**Е.А. Ефремов<sup>1</sup>, М.Н. Коршунов<sup>2</sup>, О.В. Золотухин<sup>3</sup>, Ю.Ю. Мадькин<sup>3</sup>, С.С. Красняк<sup>1</sup>**

<sup>1</sup> НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России

<sup>2</sup> ФГБУ ДПО «ЦГМА» Управление делами Президента РФ

<sup>3</sup> ИДПО Воронежского государственного медицинского университета им. Н.Н. Бурденко

## Сведения об авторах:

Ефремов Е.А. – д.м.н., заведующий отделом андрологии и репродукции человека НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России; профессор кафедры урологии, андрологии и онкоурологии ФДПО ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России; e-mail: konfandrology@rambler.ru

Efremov E.A. – Dr.Sc. Head of the Department of Andrology and Human Reproduction of department of N.A. Lopatkin Scientific Research Institute of Urology and Interventional Radiology – Branch of the National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of Russian Federation; e-mail: konfandrology@rambler.ru

Коршунов М.Н. – к.м.н., доцент кафедры урологии ФГБУ ДПО «ЦГМА» Управление делами Президента РФ, Москва, Россия, e-mail: m\_korshunov@bk.ru

Korshunov M.N. – Ph.D., Associate Professor of the Department of Urology FGBU DPO "CGMA" Office of the President of the Russian Federation, Moscow, Russia, e-mail: m\_korshunov@bk.ru

Золотухин О.В. – к.м.н., заместитель главного врача по медицинской части БУЗ ВО «Воронежская областная клиническая больница №1», доцент кафедры Онкологии и специализированных хирургических дисциплин ИДПО Воронежского государственного медицинского университета им. Н.Н. Бурденко, главный внештатный уролог Департамента здравоохранения Воронежской области, Воронеж, Россия, e-mail: zolotuhin-o@yandex.ru

Zolotuhin O.V. – Ph.D., deputy chief doctor of the Voronezh regional hospital №1, chief urologist of the Voronezh region, e-mail: zolotuhin-o@yandex.ru

Мадькин Ю.Ю. – к.м.н., доцент кафедры онкологии и специализированных хирургических дисциплин ИДПО Воронежского государственного медицинского университета им. Н.Н. Бурденко, главный внештатный специалист по репродуктивному здоровью Департамента здравоохранения Воронежской области, Воронеж, Россия, e-mail: madykin@mail.ru

Madikin Yu.Yu. – Ph.D., associate professor of Voronezh state medical university named after N.N. Burdenko, the main specialist in reproductive health of the department of health of the Voronezh Region, Russia, e-mail: madykin@mail.ru

Красняк С.С. – младший научный сотрудник отд. андрологии и репродукции человека НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, Москва, Россия, e-mail: krasnyakss@mail.ru

Krasnyak S.S. – researcher of the department of andrology and human reproductive health of N.A. Lopatkin Scientific Research Institute of Urology and Interventional Radiology - branch of the National Medical Research Centre of Radiology of the Ministry of Health of Russian Federation; e-mail: krasnyakss@mail.ru

**М**ужской гипогонадизм определяется как неадекватное функционирование яичек и может разделен на первичный (гипергонадотропный) и вторичный (гипогонадотропный) гипогонадизм. В то время как первый вид вызван тестикулярными причинами, второй относится к гипоталамическим или гипофизарным нарушениям, лежащим в основе нарушения функции яичка с дефицитом андрогенов. Клиническая картина дефицита тестостерона в конечном счете зависит от времени его возникновения (во время эмбрионального периода, полового созревания или в зрелом возрасте), а также его степени [1].

Синдром дефицита тестостерона характеризуется снижением либидо, повышением жировой и снижением мышечной массы тела, потерей концентрации, эректильной дисфункцией (ЭД), депрессией

и уменьшением минеральной плотности костей. Подобные симптомы с возрастом испытывают до 80% мужчин [2].

До тех пор, пока мужчина не достигнет 30-40 лет, уровень биодоступного тестостерона остается довольно постоянным. Однако после 40-летнего возраста концентрация тестостерона в сыворотке мужчин снижается ежегодно на 0,4 – 2,6% для общего тестостерона и на 0,87 – 1,7% для свободного тестостерона [3–6]. В конечном итоге это снижение приводит к тому, что уровень тестостерона в сыворотке крови в возрасте около 60 лет составляет 40-50% от его содержания в молодом возрасте.

Это значительное снижение уровня тестостерона очень тесно связано с такими заболеваниями, как ожирение, метаболический синдром, диабет или гипертония [2,7,8]. Обычным способом лечения гипогонадизма является заместительная гормональная терапия препаратами те-

стостерона (ЗГТ), имеющимися на фармацевтическом рынке. Однако помимо положительных эффектов, были описаны значительные неблагоприятные побочные явления при применении ЗГТ.

Известно, что тестостерон индуцирует образование эритропоэтина, вызывая увеличение концентрации гемоглобина и эритроцитов (гематокрит), это, в свою очередь, увеличивает риск развития инсульта и/или сердечно-сосудистых событий из-за повышенной вязкости крови [9–11]. По данным литературы, эритроцитоз является наиболее частой причиной прекращения ЗГТ [12]. Было доказано, что ЗГТ усугубляет обструктивное апноэ сна и увеличивает частоту возникновения сердечной аритмии, которая связана с этим состоянием [13–15]. Помимо вышеперечисленного, ЗГТ имеет ряд противопоказаний: повышение уровня ПСА и подозрении на наличие рака предстательной железы.

В свете данной информации становится интересной возможность альтернативы ЗГТ – безопасных и эффективных методов повышения уровня тестостерона для мужчин с возрастным гипогонадизмом.

Одной из таких альтернатив может стать биологическая активная добавка (БАД) к пище «Альфа», имеющая в своем составе комбинацию компонентов, одним из эффектов которых является повышение уровня тестостерона и устранение симптомов андрогенного дефицита.

Одним из компонентов БАД «Альфа» является *Eurycoma longifolia* (Эврикома длиннолистная) широко известная как *Tongkat Ali* в Малайзии, *Pasak Bumi* – в Индонезии и *Sau Ba Bihn* – во Вьетнаме – среднеразмерное тонкое дерево семейства *Simarouba-ceae*, достигающее 10 м в высоту [16,17]. В значительной степени оно встречается в низменных лесах на Малазийском полуострове и в других регионах Юго-Восточной Азии [18].

*E. longifolia* содержит широкий спектр химических соединений, включая алкалоиды, квазиноиды, квазиноидные дитерпены, эврикоманон, эврикомолактон [19–21]. Помимо этих соединений был идентифицирован биоактивный пептид с 4.3 кДа со свойствами афродизиака [22,23]. Биоактивные сложные полипептиды из экстракта корня Эврикомы длиннолистной, названные эврипептидами, увеличивают биосинтез различных андрогенов и усиливают их активность [24]. Механизм действия, вероятнее всего, связан с непосредственным усилением биосинтеза различных андрогенов под воздействием пептидов, содержащихся в водных экстрактах корней Эврикомы [24]. Было показано, что термин «эврипептиды» был предложен для описания пептида, активирующего фермент CYP17 (17  $\alpha$ -гидроксилаза/17, 20-лиаза) для усиления метаболизма прегненолона и 17-ОН-прегненолона с получением большего количества дегидроэпиандро-

стерона (DHEA). Прогестерон и 17-ОН-прогестерон дополнительно метаболизируются до 4-андростендиона и тестостерона. В недавнем отчете B.S. Low и соавт. объясняют усиленное продуцирование тестостерона экспрессией клеток Лейдига посредством ингибирования фосфодиэстеразы и ароматазы эврикоманом – основным квазиноидным соединением, присутствующим в экстракте корня *E. longifolia* [25]. Другой возможный способ действия для увеличения уровней тестостерона был описан A. Pihie и соавт. [26]. Авторами было установлено, что Эврикома длиннолистная повышает уровень цАМФ, увеличивает использование глюкозы, что может быть связано с эффектами увеличения энергии в клетках Лейдига.

Имеется множество исследований на животных, в которых показано влияние экстракта корня Эврикомы длиннолистной на выработку тестостерона [27]. Кроме того, имеется ряд исследований в мужской популяции, которые показали, что применение Эврикомы увеличивает уровень тестостерона [28–31].

Другим компонентом препарата «Альфа» является Горянка крупноцветковая или *Erimumedium*, основным действующим веществом которой является Икариин.

Икариин вовлечен в производство тестостерона через мРНК-зависимую регуляцию экспрессии генов, таких как периферические рецепторы к бензодиазепинам (PBR) и острофазный стероидогенный регуляторный белок (StAR) [32,33]. Они отвечают за трансмембранный перенос холестерина из наружной мембраны митохондрий к внутренней мембране, что является ключевым шагом в производстве тестостерона. Икариин вызывает дозозависимое повышение уровня PBR.

Икариин также повышает концентрацию рецепторов к лютеинизирующему гормону (ЛГ). Дальнейшее связывание молекул ЛГ с соответствующими рецепторами активи-

рует аденилатциклазу, последующее повышение уровня цАМФ в клетках Лейдига, который запускает каскад внутриклеточных событий и в конечном итоге выработку тестостерона в клетках Лейдига [34,35].

Икариин связывается с андрогенными рецепторами и действует как тестостерон со всеми его положительными эффектами [36].

Третьим компонентом препарата «Альфа» является высокоочищенный экстракт цветков Ромашки аптечной с 98% содержанием активного вещества – Апигенина, который был открыт венгерским химиком Альбертом Сент-Дьерди в 1938 году и с тех пор активно изучается. Было показано, что водно-спиртовой раствор, содержащий апигенин, стимулирует секрецию тестостерона [37].

Помимо этого апигенин является наиболее мощным ингибитором ароматазы и единственным известным ингибитором 17 $\beta$ -гидроксистероиддегидрогеназы (17 $\beta$ -HSD) – ферментов, отвечающих за инактивацию тестостерона [38]. Апигенин модифицирует активность рецептора ТВХА2 и активность ароматазы так, что это благоприятствует повышению активности тестостерона, в том числе, при его относительно низких концентрациях [39]. Апигенин также непосредственно повышает активность белка, известного как острофазный стероидогенный регуляторный белок (StAR), соответственно увеличивая синтез тестостерона (индуцированный цАМФ) в клетках Лейдига в яичках [40].

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В ходе исследования, проведенного в формате наблюдательной программы в условиях рутинной клинической практики, врачи-урологи г. Москвы и г. Воронежа, принявшие участие в проекте, собирали и регистрировали информацию о пациентах с вновь диагностированным андрогенным дефицитом, которым назначался препарат «Альфа». В исследовании

участвовали урологи амбулаторного звена как государственных и муниципальных, так и частных учреждений здравоохранения.

Целью исследования было оценить динамику симптомов андрогенного дефицита у мужчин (на основании анкетирования по шкалам AMS, IIEF-5) и уровня гормонов (общий тестостерон, глобулин, связывающий половые гормоны – ГСПГ, ЛГ, пролактин, фолликулостимулирующий гормон – ФСГ) после терапии препаратом «Альфа». Одной из задач программы было определение отличий реальной практики лечения гипогонадизма от практики, принятой при проведении контролируемых клинических исследований. Также собиралась информация о переносимости и безопасности препарата.

Для статистического анализа применялся парный t-критерий с уровнем достоверности  $p < 0,05$ . Для учета ошибок I рода применялась поправка Бонферрони.

Препарат «Альфа» назначался в соответствии с листком-вкладышем. Капсулы принимались внутрь по 1 капсуле (400 мг) в сутки. Длительность оцениваемого периода составила не менее 3 месяцев. Оценка эффективности и безопасности проводилась каждым центром, в соответствии с принятыми в нем процедурами и протоколами. Она включала в себя 3 визита.

- Визит 1 – включение в исследование и оценка базовых показателей.
- Визит 2 – через 1 месяц после начала терапии.
- Визит 3 – через 3 месяца после начала терапии.

Эффективность отмечали по динамике оценки по опросникам AMS и IIEF-5, а также по изменению уровня сывороточных гормонов (общий тестостерон, ГСПГ, ЛГ, ФСГ, пролактин).

## РЕЗУЛЬТАТЫ

В соответствии с критериями включения и исключения в исследовании приняли участие 87 мужчин в возрасте от 22 до 60 лет с установленным диагнозом нормогонадотропный гипогонадизм.

Средний возраст пациентов составил  $38,1 \pm 9,5$  лет. Среднее значение индекса массы тела составило  $26,6 \pm 0,6$ .

Сумма баллов по шкале IIEF-5 до и после курсового приема «Альфы» составила  $15,2 \pm 4,1$  и  $18,6 \pm 4,1$  баллов, соответственно. Увеличение суммы баллов по шкале IIEF-5 на фоне приема препарата составило 3,4 ( $p < 0,001$ ) (рис. 1).

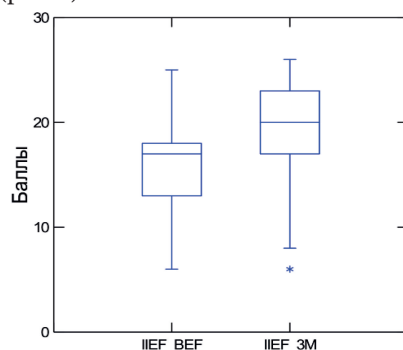


Рис. 1. Динамика суммы баллов по шкале IIEF-5

Качество эрекции по результатам анкетирования улучшилось у 77 из 87 мужчин (88,5%).

Также было отмечено значительное изменение распределения степени тяжести ЭД в ход применения препарата «Альфа», которое отображено на рисунке 2. Из 57 мужчин, для которых была доступна информация об эректильной функции на 2 визите, 42 (73,7%) перешли в более легкую категорию. У 30 человек (52,6%) эректильная функция полностью восстановилась.

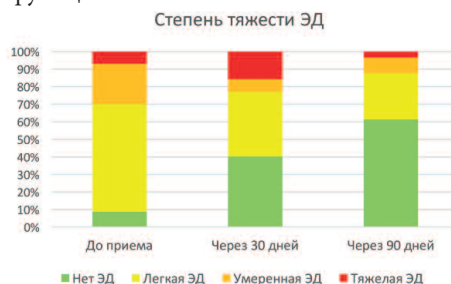


Рис. 2. Распределение и изменение степени тяжести ЭД в ходе приема препарата «Альфа»

Сумма баллов по шкале AMS до и после курсового приема «Альфы» составила  $36,4 \pm 7,7$  и  $30,7 \pm 7,2$  баллов, соответственно. Среднее уменьшение суммы баллов по шкале AMS на фоне приема препарата составило 5,5 баллов ( $p < 0,001$ ). По результатам анкетирования клинический эффект уменьшения симптомов андрогенного дефицита отмечался у 95,4% (83 из 87) мужчин, принимавших препарат «Альфа». При этом у 32 мужчин

(36,8%) снижение суммы баллов по шкале AMS составило 7 и более баллов (рис. 3).

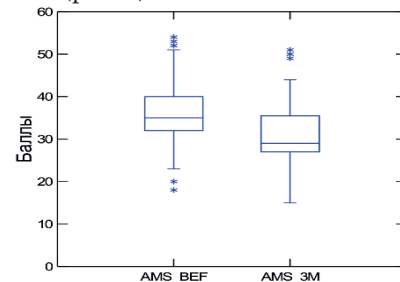


Рис. 3. Динамика суммы баллов по шкале AMS до и после 3-х месяцев приема препарата «Альфа»

Для определения уровня половых гормонов применяли иммуноферментный анализ. В качестве нормальных значений уровня тестостерона принимался уровень 12,1 нмоль/л в соответствии с рекомендациями Европейской Ассоциации урологов по мужскому гипогонадизму. Из 87 мужчин, включенных в исследование, данные об уровне общего тестостерона на визите 1 и 3 были доступны для 87 (100%), в то время как на визите 2 – для 57 (65%) мужчин.

Средний уровень тестостерона до начала лечения составил  $13,5 \pm 5,46$  нмоль/л. После 3-месячного курса лечения уровень тестостерона достоверно увеличивался в среднем на 8,4% и составил  $14,23 \pm 5,1$  нмоль/л ( $p < 0,001$ ). При этом среди мужчин с исходным уровнем тестостерона ниже 12,0 нмоль/л, через 3 месяца приема «Альфы» значение показателя достоверно увеличилось на 11,6%, и составило  $11,36 \pm 2,5$  нмоль/л против  $10,1 \pm 1,9$  нмоль/л в начале исследования.

Лабораторно определяемое повышение уровня общего тестостерона после 3 месяцев приема произошло у 65 (74%) обследованных мужчин. Доля мужчин, которые перешли из категории лабораторного гипогонадизма в группу с нормальным уровнем тестостерона составило 49% (рис. 4).

Для определения уровня лютеинизирующего гормона применяли иммуноферментный анализ. Нормальными признавались значения 1,8-8,6 мМЕ/мл в соответствии с рекомендациями L. Kaplan и соавт. [41]. Данные уровня ЛГ на визите 1 и 3 были доступны для 87 (100%) мужчин, в то время как на визите 2 – для

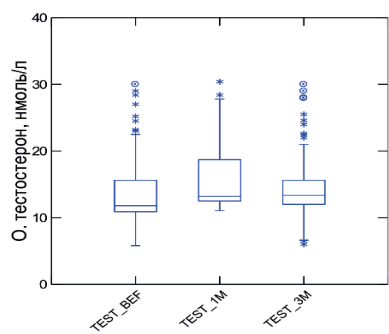


Рис. 4. Динамика уровня общего тестостерона на фоне 3-х месяцев приема препарата «Альфа»

57 (65%). Средний уровень ЛГ у пациентов на первом визите составил  $4,8 \pm 1,2$  (95% ДИ 4,6-5,1) мМЕ/мл, а на третьем визите –  $4,7 \pm 1,2$  (95% ДИ 4,4-4,9) мМЕ/мл. Динамика уровня ЛГ в ходе исследования показана на рисунке 5.

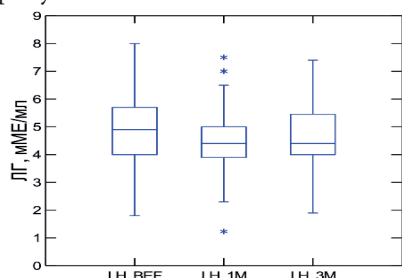


Рис. 5. Динамика уровня ЛГ на фоне 3-х месяцев приема препарата «Альфа»

Уровень ГСПГ был определен на визитах 1, 2 и 3 у 58 (66,7%) мужчин. Содержание ГСПГ в сыворотке крови перед началом исследования и через 3 месяца наблюдения составило  $31,5 \pm 12,1$  (95% ДИ 28,3 – 34,7) и  $30,9 \pm 11,8$  нмоль/л (95% ДИ 27,8 – 34,0). В течение 3-х месяцев наблюдения уровень ГСПГ по-

казал тенденцию к уменьшению, но данные изменения были не достоверны ( $p=0,065$ ).

Уровень фолликулстимулирующего гормона, был определен на визитах 1, 2 и 3 у 58 (66,7%) мужчин. Содержание ФСГ в сыворотке крови перед началом исследования и через 3 месяца наблюдения достоверно не изменился (рис. 6).

В таблице 1 представлена суммарная информация об изменении уровня репродуктивных гормонов.

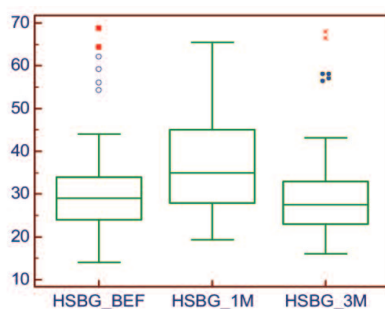


Рис. 6. Динамика уровня ЛГ на фоне 3-х месяцев приема препарата «Альфа»

**ОБСУЖДЕНИЕ**

Данное наблюдательное исследование биологически активной добавки «Альфа» продемонстрировало ее клиническую эффективность и безопасность применения у мужчин с клиническими и/или лабораторными проявлениями андрогенного дефицита. Являясь негормональным стимулятором гипофизарно-гипоталамической-

гонадной системы, препарат «Альфа» способствовал увеличению случаев нормализации клинических и лабораторных проявлений андрогенодефицита: восстановление либидо, улучшение эректильной функции, повышение уровня общего тестостерона. Не отмечено развития каких-либо нежелательных побочных эффектов, которые характерны, например, для ЗГТ. Безопасность применения БАД «Альфа» также подтверждена отсутствием нарушений параметров функционирования жизненно важных органов и систем и какими-либо изменениями основных лабораторных показателей (клинический анализ крови, мочи, биохимический анализ крови).

Результаты проведенного исследования позволяют рекомендовать использование биологически активной добавки «Альфа» в составе комплексной терапии пациентов с умеренными и, особенно, начальными проявлениями андрогенодефицита. Требуется дальнейшие плацебо-контролируемые исследования для оценки влияния препарата на качество жизни мужчин с симптомами гипогонадизма.

**ВЫВОДЫ**

1. Повышение либидо отметили к концу лечения 36,7% пациентов;
2. К третьему месяцу приема препарата «Альфа» у 74% мужчин отмечается достоверное увеличение уровня общего тестостерона в среднем на 8,4%;
3. Клинический эффект уменьшения симптомов андрогенного дефицита отмечен у 95,4% мужчин, принимавших препарат «Альфа» в течение 90 дней;
4. Качество эрекции по результатам анкетирования улучшилось у 88,5% мужчин, принимавших препарат «Альфа». Сумма баллов по IIEF-5 составила 3,4 балла;
5. Каких-либо нежелательных или побочных эффектов в ходе лечения у пациентов отмечено не было. ■

**Таблица 1. Содержание гормонов в сыворотке крови в ходе исследования**

Показатель	Визиты	Среднее значение	95%-ный доверительный интервал	Стандартное отклонение
Тестостерон, нмоль/л	Визит 1	13,5	12,3 - 14,6	5,5
	Визит 2	15,9	14,6 - 17,2	5,0
	Визит 3	14,2	13,1 - 15,3	5,2
ГСПГ, нмоль/л	Визит 1	31,5	28,3 - 34,7	12,1
	Визит 2	38,4	32,8 - 44,0	14,4
	Визит 3	30,9	27,7 - 34,0	11,8
ЛГ, мМЕ/мл	Визит 1	4,9	4,6 - 5,1	1,2
	Визит 2	4,6	4,3 - 4,9	1,2
	Визит 3	4,7	4,4 - 4,9	1,2
Пролактин, мЕд/л	Визит 1	155,0	138,9 - 170,9	60,3
	Визит 2	158,7	144,4 - 172,8	53,1
	Визит 3	151,8	136,1 - 167,4	59,0
ФСГ, мМЕ/мл	Визит 1	6,3	5,7 - 6,8	2,1
	Визит 2	6,2	5,7 - 6,6	1,8
	Визит 3	6,3	5,7 - 6,8	2,0

**Ключевые слова:** гипогонадизм, андрогенный дефицит, биологически активная добавка «Альфа», заместительная гормональная терапия.

**Key words:** hypogonadism, androgen deficiency, biologically food supplement «Alpha», hormone replacement therapy.

**Резюме:**

**Введение.** Мужской гипогонадизм бывает первичным (гипергонадотропным) и вторичным (гипогонадотропным). В то время как первый вид вызван тестикулярными причинами, второй относится к гипоталамическим или гипофизарным нарушениям, лежащим в основе нарушения функции яичка с дефицитом андрогенов.

Синдром дефицита тестостерона характеризуется снижением либидо, повышением жировой и снижением мышечной массы тела, потерей концентрации, эректильной дисфункцией (ЭД), депрессией и уменьшенной минеральной плотностью костей, а также недостаточным уровнем сывороточного тестостерона. Подобные симптомы с возрастом испытывают до 80% мужчин.

В свете информации о неблагоприятных эффектах заместительной гормональной терапии становится интересной возможность альтернативы ЗГТ - безопасных и эффективных методов повышения уровня тестостерона для мужчин с возрастным гипогонадизмом. Одной из таких альтернатив может стать биологически активная добавка к пище «Альфа», имеющая в своем составе комбинацию компонентов, одним из эффектов которых является повышение уровня тестостерона и устранение симптомов андрогенного дефицита.

**Материалы и методы.** Исследование проведено в формате наблюдательной программы. Врачи-урологи г. Москвы и г. Воронежа собирали и оценивали информацию о пациентах с вновь диагностированным андрогенным дефицитом, которым назначался препарат «Альфа», который принимались внутрь по 1 капсуле (400 мг) в сутки. Длительность оцениваемого периода составила не менее 3 месяцев. Эффективность препарата определяли по динамике оценки по опросникам AMS и IIEF-5 и по изменению уровня сывороточных гормонов (общий тестостерон, ГСПГ, ЛГ, ФСГ, пролактин).

**Результаты.** Повышение либидо отметили 36,7% пациентов, достоверное повышение уровня тестостерона на 8,4% наблюдалось у 74% мужчин, клинический эффект уменьшения симптомов андрогенного дефицита отмечался у 95,4% мужчин, принимавших препарат «Альфа» в течение 90 дней.

**Выводы.** Результаты проведенного исследования позволяют рекомендовать использовать биологически активную добавку «Альфа» в составе комплексной терапии пациентов с умеренными и, особенно, начальными проявлениями андрогенодефицита. Требуется дальнейшие плацебо-контролируемые исследования для оценки влияния препарата на качество жизни мужчин с симптомами гипогонадизма.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Summary:****Prospective non-comparative study on the effectiveness and safety of Alpha, a dietary supplement for treating patients with hypogonadism**

E.A. Efremov, M.N. Korshunov, O.V. Zolotukhin, Yu.Yu. Madyikin, S.S. Krasnyak

**Introduction.** Male hypogonadism is divided into primary (hypergonadotropic) and secondary (hypogonadotropic). While primary hypogonadism is of testicular genesis, the secondary form is accounted by the defects of hypothalamus or hypophysis, which underlie the testicular malfunction accompanied by androgen deficiency.

Testosterone deficiency syndrome is followed by the decrease in libido, gain of fat and loss of muscle mass, lack of concentration, erectile dysfunction, depression, low bone mineral density and insufficient levels of serum testosterone. Such symptoms are encountered by up to 80% of ageing males.

Given that hormone replacement therapy is accompanied by negative side effects, the possibility to create an alternative seems to be an interesting idea. This could be safe and effective methods of elevation of testosterone levels in men with age-related hypogonadism. One of such alternatives could become Alpha, a dietary supplement consisting of a combination of different components, with the effect of testosterone elevation and elimination of the symptoms of androgen deficiency.

**Materials and methods.** The study was conducted in the format of an observational program. Urologists in Moscow and Voronezh collected and evaluated information about patients with newly diagnosed androgen deficiency, who was prescribed the drug "Alpha", which was taken by mouth 1 capsule (400 mg) per day. The duration of the estimated period was not less than 3 months. The effectiveness of the drug was determined by the dynamics of the AMS and IIEF-5 questionnaires and the change in serum hormone levels (total testosterone, GSH, LH, FSH, prolactin).

**Results.** Among the men taking the supplement during 90 days, the increase in libido was reported by 36.7% of patients; significant elevation of testosterone level by 8.5% was observed in 74% of patients; clinical effect of the reduction of androgen deficiency symptoms was observed in 95.4% of patients.

**Conclusions.** According to the results of the study, it is advisable to administer Alpha to patients with moderate and especially early symptoms of androgen deficiency, as a part of a complex therapy. Further placebo-controlled studies on the effect of this drug on the quality of life of men with hypogonadism are required.

Authors declare lack of the possible conflicts of interests.

**ЛИТЕРАТУРА**

- Ali J, Saad J. *Biochemical effect of Eurycoma Longifolia Jack on the sexual behavior, fertility, sex hormone and glycolysis [Dissertation]*. 1993. University of Malaya.
- Ang HH, Lee KL. Effect of Eurycoma longifolia Jack on orientation activities in middle-aged male rats. *Fundam Clin Pharmacol* 2002;16(6): 479-483. doi:10.1046/j.1472-8206.2002.00106.x
- Ang HH, Sim MK. Eurycoma longifolia increases sexual motivation in sexually naive male rats. *Arch Pharm Res* 1998;21(6): 779-781.
- Asiah O, Nurhanan MY, Mohd Ilham A. Determination of bioactive peptide (4.3 kDa) as an aphrodisiac marker in six Malaysian plants. *J Trop Forest Sci* 2007;19(1): 61-63. doi:10.2307/43594699
- Bedir E, Abou-Gazar H, Ngwendon JN, Khan IA. Eurycomaoside: a new quassinoid-type glycoside from the roots of Eurycoma longifolia. *Chem Pharm Bull* 2003;51(11): 1301-1303. doi:10.1248/cpb.51.1301
- Bhasin S. Effects of testosterone administration on fat distribution, insulin sensitivity, and atherosclerosis progression. *Clin Infect Dis* 2003;37(SUPPL. 2): S142-S149. doi:10.1086/375878
- Calof OM, Singh AB, Lee ML, Kenny AM, Urban RJ, Tenover JL, et al. Adverse events associated with testosterone replacement in middle-aged and older men: a meta-analysis of randomized, placebo-controlled trials. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2005;60(11): 1451-7. doi:10.1093/gerona/60.11.1451
- Chen G, Li S, Dong X, Bai Y, Chen A, Yang S, et al. Investigation of Testosterone, Androstenedione, and Estradiol Metabolism in HepG2 Cells and Primary Culture Pig Hepatocytes and Their Effects on 17βHSD7 Gene Expression. *PLoS ONE*, 2012;7(12). doi:10.1371/journal.pone.0052255
- Coonce MM, Rabideau AC, McGee S, Smith K, Narayan P. Impact of a constitutively active luteinizing hormone receptor on testicular gene expression and postnatal Leydig cell development. *Mol Cell Endocrinol* 2009;298(1-2): 33-41. doi:10.1016/j.mce.2008.10.016
- Feeley RJ, Traish AM. Obesity and Erectile Dysfunction: Is Androgen Deficiency the Common Link? *ScientificWorldJournal* 2009;(9): 676-684. doi:10.1100/tsw.2009.79
- Feldman HA, Longcope C, Derby CA, Johannes CB, Araujo AB, Coviello AD, et al. Age trends in the level of serum testosterone and other hormones in middle-aged men: Longitudinal results from the Massachusetts Male Aging Study. *J Clin Endocrinol Metabol* 2002;87(2): 589-598. doi:10.1210/jc.87.2.589
- Fernández-Balsells M, Murad M, Lane M, Lampropoulos J, F, Albuquerque F, Mullan R, J, et al. Clinical review 1: Adverse effects of testosterone therapy in adult men: a systematic review and meta-analysis. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 2010;95(6): 2560-75. doi:10.1210/jc.2009.2575
- Gagnon, D. R., Zhang, T. J., Brand, E. N., Kannel, W. B. Hematocrit and the risk of cardiovascular disease: The Framingham Study: A 34-year follow-up. *American Heart Journal*, 1994;127(3): 674-682. doi:10.1016/0002-8703(94)90679-3
- Goreja W. *Tongkat Ali: The Tree that Cures a Hundred Diseases*, Vol. 2. 2004; New York, NY, USA: Amazing Herb Press, TNC International Inc. C. 96.
- Hamzah S, Yusof A. The ergogenic effects of Tongkat Ali (Eurycoma longifolia). *Br J Sports Med*, 2003;(37): 465-466.
- Harman S.M., Metter E.J., Tobin J.D., Pearson J., Blackman M.R. Longitudinal Effects of Aging on Serum Total and Free Testosterone Levels in Healthy Men. *The Journal of Clinical Endocrinology Metabolism*, 2001;86(2): 724-731. doi:10.1210/jcem.86.2.7219
- Henkel R, Maass G, Schuppe H.C., Jung A, Schubert J, Schill, W. B. Molecular aspects of declining sperm motility in older men. *Fertility and Sterility*, 2005;84(5): 1430-1437. doi:10.1016/j.fertnstert.2005.05.020
- Jockenhovel, F. *Male Hypogonadism*. 2004; 1-е изд. Bremen: Uni-Med, 2004:18.
- Joseph S., Sugumar M., Kate L., Lee W. *Herbs of Malaysia: An Introduction to the Medicinal, Culinary, Aromatic and Cosmetic Use of Herbs*. 2005; Kuala Lumpur, Malaysia: Federal Publications Sdn Berhad. C. 120
- Kaplan L., Pesce A. *Clinical Chemistry: Theory, Analysis, and Correlation*. (S. Kazmierczak, Ed.) (3-е изд.). St. Louis, MO: Mosby-Year Book, Inc. 1996:1179
- Kaufman J.M., Vermeulen A. The decline of androgen levels in elderly men and its clinical and therapeutic implications. *Endocrine Reviews*. 2005;26(6):833-76. doi:10.1210/er.2004-0013
- Kerishchi P., Nasri S., Amin G., Tabibian M. The effects of Apium graveolens extract on sperm parameters and H-G hormonal axis in mice. Взято из: *Proceedings of the International Congress of Physiology and Pharmacology*. 2011; Hamadan Iran.
- Krauss D.J., Taub H.A., Lantinga L.J., Dunsky M.H., Kelly C.M. Risks of blood volume changes in hypogonadal men treated with testosterone enanthate for erectile impotence. *The Journal of Urology*, 1991;146(6): 1566-70. Получено из: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1942342>
- Leisegang K., Udodong A., Bouic P. J. D., Henkel R.R. Effect of the metabolic syndrome on male reproductive function: A case-controlled pilot study. *Andrologia*, 2014;46(2): 167-176. doi:10.1111/and.12060
- Li W., Pandey A.K., Yin X., Chen J.-J., Stocco D.M., Grammas P., Wang X. Effects of apigenin on steroidogenesis and steroidogenic acute regulatory gene expression in mouse Leydig cells. *The Journal of Nutritional Biochemistry*, 2011;22(3): 212-218. doi:10.1016/j.jnutbio.2010.01.004
- Low B.S., Choi S.B., Abdul Wahab H., Kumar Das P., Chan K. L. Eurycomanone, the major quassinoid in Eurycoma longifolia root extract increases spermatogenesis by inhibiting the activity of phosphodiesterase and aromatase in steroidogenesis. *Journal of Ethnopharmacology*, 2013;149(1): 201-207. doi:10.1016/j.jep.2013.06.023
- Matsumoto A.M., Sandblom R.E., Schoene R.B., Lee K.A., Giblin E.C., Pierson D.J., Bremner W.J. Testosterone replacement in hypogonadal men: effects on obstructive sleep apnoea, respiratory drives, and sleep. *Clinical Endocrinology*, 1985;22(6): 713-721. doi:10.1111/j.1365-2265.1985.tb00161.x
- Morita H., Kishi E., Takeya K., Itokawa H., Itaka Y. Squalene derivatives from Eurycoma longifolia. *Phytochemistry*, 1993;34(3): 765-771. doi:10.1016/0031-9422(93)85356-V
- Papadopoulos V., Lecanu L., Brown R.C., Han Z., Yao Z.X. Peripheral-type benzodiazepine receptor in neurosteroid biosynthesis, neuropathology and neurological disorders. *Neuroscience*. 2005;138(3):749-756. doi:10.1016/j.neuroscience.2005.05.063
- Payne A.H., Hales D.B. (2004). Overview of steroidogenic enzymes in the pathway from cholesterol to active steroid hormones. *Endocrine Reviews*. doi:10.1210/er.2003-0030
- Pihie A. Tongkat Ali, Kacip Fatimah and Pegaga: New Dimensions in Complementary Health Care. In C. Shyun, M. Mohtar, N. Yunos (ed.): *Proceedings of the Seminar on Medicinal Plants* 2002; C. 12).
- Sambandan T.G., Rha C., Kadir A.A., Aminudim N., Saad J.M. Bioactive Fraction of Eurycoma longifolia. *United State Patent*. 2001; получено из: <https://www.google.com/patents/US7132117>
- Sandblom R.E., Matsumoto A.M., Schoene R.B., Lee K.A., Giblin E.C., Bremner W.J., et al. Obstructive sleep apnea syndrome induced by testosterone administration. *New England Journal of Medicine*, 1983;308(9): 508-510. Получено из: <http://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJM19830303080908>
- Schulman C.C., Fusco F., Martin Morales A., Tostain J., Vendeira P., Zitzmann M. Testosterone Deficiency: A Common, Unrecognized Syndrome? *European Urology, Supplements*. 2009;8(9):772-777. doi:10.1016/j.eursup.2009.05.003
- Shiraishi K., Ascoli M. Lutropin/choriogonadotropin stimulate the proliferation of primary cultures of rat Leydig cells through a pathway that involves activation of the extracellularly regulated kinase 1/2 cascade. *Endocrinology*, 2007;148(7): 3214-3225. doi:10.1210/en.2007-0160
- Tambi M. Eurycoma Longifolia Jack: a potent adaptogen in the form of water-soluble extract with the effect of maintaining men's health. *Asian J Androl*, 2006;8(Supplement 1): 49-50.
- Tambi M.I.B.M., Imran M.K., Henkel R.R. Standardised water-soluble extract of Eurycoma longifolia, Tongkat ali, as testosterone booster for managing men with late-onset hypogonadism? *Andrologia*, 2012;44(Suppl.1): 226-230. doi:10.1111/j.1439-0272.2011.01168.x
- Vibes J., Lasserre, B., Gleye, J., Declume, C. Inhibition of thromboxane A2 biosynthesis in vitro by the main components of Crataegus oxyacantha (Hawthorn) flower heads. *Prostaglandins, Leukotrienes and Essential Fatty Acids*, 1994;50(4): 173-175. doi:10.1016/0952-3278(94)90141-4
- Zhang, Z. B., Yang, Q. T. The testosterone mimetic properties of icariin. *Asian Journal of Andrology*, 2006;8(5): 601-605. doi:10.1111/j.1745-7262.2006.00197.x
- Zhari, I., Ismail, N., Lassa, J. *Malaysian Herbal Monograph. Radix Eurycoma, Eurycoma root*. 1999;Kuala Lumpur: Malaysian Monograph Committee.



# Я = АЛЬФА.

## И СИЛА МОЯ ВНУТРИ

АЛЬФА – современный комплекс с уникальным составом активных натуральных компонентов в удобной упаковке, эффективно и безопасно повышающий уровень тестостерона у мужчин.



На фоне курсового приема комплекса «Альфа» наблюдалось:

- ✓ Повышение уровня общего тестостерона у 74,7% обследованных мужчин
- ✓ Уменьшение симптомов андрогенного дефицита у 95,4% мужчин!
- ✓ Повышение либидо отметили 36,7%, а улучшение качества эрекции - 88,5% мужчин

В ходе лечения, у пациентов не было зарегистрировано каких-либо нежелательных или побочных эффектов.

**«Результаты проведенного исследования, позволяют рекомендовать «Альфа» в комплексной терапии пациентов с умеренными и особенно начальными проявлениями андрогенодефицита.»**

Оценка эффективности и безопасности применения комбинированного препарата «Альфа» в условиях рутинной клинической практики у мужчин с симптомами гипогонадизма: 3-месячное наблюдательное исследование. Ефремов Е.А., Коршунов М.Н. Золотухин О.В., Мадыкин Ю.Ю., Красняк С.С.

**SHPHARMA**  
source of healing

# Эпидемиологическая оценка факторов риска варикоцеле у подростков

Т.М. Чиркина<sup>1</sup>, Т.А. Душенкова<sup>1</sup>, С.В. Ришук<sup>1</sup>, Б.И. Асланов<sup>1</sup>, В.Е. Мирский<sup>1</sup>, М.И. Гурова<sup>2</sup>, О.К. Булахова<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И. И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

<sup>2</sup> Санкт-Петербургское государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Детская городская поликлиника № 68»

## Сведения об авторах:

Чиркина Т.М. – аспирант кафедры эпидемиологии, паразитологии и дезинфектологии СЗГМУ имени И.И. Мечникова; e-mail: tatyana-chirkina@bk.ru

Chirkina T.M. – postgraduate student, Department of epidemiology, parasitology and disinfectology, North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov; e-mail: tatyana-chirkina@bk.ru

Душенкова Т.А. – к.м.н., старший преподаватель кафедры общественного здоровья и управления здравоохранением СЗГМУ имени И.И. Мечникова; e-mail: uzueva@mail.ru

Dushenkova T.A. – PhD, senior lecturer, Department of public health and health management, North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov; e-mail: uzueva@mail.ru

Ришук С.В. – д.м.н., профессор кафедры акушерства и гинекологии им. С.Н. Давыдова СЗГМУ имени И.И. Мечникова; e-mail: s.rishchuk@mail.ru

Rishchuk S.V. – Dr. Sc., professor, Department of obstetrics and gynecology named after S.N. Davydov, North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov; e-mail: s.rishchuk@mail.ru

Асланов Б.И. – д.м.н., профессор кафедры эпидемиологии, паразитологии и дезинфектологии СЗГМУ имени И.И. Мечникова; e-mail: batyra@mail.ru

Aslanov B.I. – Dr. Sc., professor, Department of epidemiology, parasitology and disinfectology, North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov; e-mail: batyra@mail.ru

Мирский В.Е. – д.м.н., профессор кафедры акушерства и гинекологии им. С.Н. Давыдова; e-mail: vmirski@yandex.ru

Mirskiy V.E. – Dr. Sc., professor, Department of obstetrics and gynecology named after S.N. Davydov, North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov

Гурова М.И. – к.м.н., заведующий детским поликлиническим отделением СПб ГБУЗ «ДПП № 68»; e-mail: fedko78maria@mail.ru

Gurova M.I. – PhD, head of Saint-Petersburg Children's city polyclinic №68; e-mail: fedko78maria@mail.ru

Булахова О.К. – врач-статистик СПб ГБУЗ «ДПП № 68» e-mail: pd68\_po68@zdrav.spb.r

Bulakhova O.K. – medical statistician of Saint-Petersburg Children's city polyclinic №68; e-mail: pd68\_po68@zdrav.spb.r

Одним из широко обсуждаемых вопросов современного общества является охрана репродуктивного здоровья населения. Увеличение бесплодия в популяции связано с развитием ряда репродуктивно значимых заболеваний, одним из которых является варикоцеле. В практике репродуктивной медицины варикоцеле выявляется у 15% здоровых мужчин, у 35% мужчин с первичным бесплодием и у 80% мужчин с вторичным бесплодием [1].

Результаты ряда исследований продемонстрировали необходимость раннего выявления уроandroлогической патологии среди подростков с целью проведения своевременной и эффективной коррекции для предупреждения развития нарушений фертильности в будущем [2,3].

По данным J.T. Casey и соавт. у лиц старше 15 лет заболеваемость варикоцеле составила 15%. Отмечено, что негативные эффекты варикоцеле являются долгосрочными и прогрессирующими: уменьшается количество сперматозоидов, их по-

движность и морфология, что может стать причиной развития бесплодия в последующие годы [4].

По данным F. Vasquez и соавт. показатели спермограммы у больных варикоцеле (возраст пациентов варьировал от 14 до 17 лет) соответствовали следующим вариантам: олигоастенозооспермия отмечалась у 38,3% пациентов; нормоспермия – у 28,3%; астеноспермия – у 16,7%; олигозооспермия – у 11,7%; азооспермия – у 5%. Патологические изменения в эякуляте определялись у пациентов со второй и третьей степенью варикоцеле приблизительно с одинаковой частотой [5].

Хороший анатомический результат хирургического лечения варикоцеле не гарантирует улучшения функционального состояния гонад в послеоперационном периоде. Так, нарушение интратестикулярного кровотока сохранялось у 51,4% больных с варикоцеле [5,6]. Исследования последних лет показали, что после проведенного оперативного лечения варикоцеле нормоспермия была диагностирована в 53,2% случаев [7].

Попытки проведения эпидемиологической оценки факторов риска развития варикоцеле предпринимались неоднократно медицинскими службами различных регионов. Поскольку сведения о распространенности варикоцеле наиболее часто были основаны на данных клинического и лабораторного обследования мужчин, обратившихся к специалисту для лечения уже сформировавшегося бесплодия, оставалась недооцененной истинная распространенность [8].

Состояние здоровья в детском и подростковом периодах играет чрезвычайно важную роль в формировании репродуктивного потенциала мужчины. Выявление факторов риска формирования андрологической патологии на ранних стадиях предоставляет возможность своевременными усилиями высококвалифицированных специалистов предотвратить развитие бесплодия у мужчин в репродуктивном возрасте.

Цель исследования – выявить распространенность варикоцеле среди подростков в г. Санкт-Петербург и провести эпидемиологическую оценку факторов риска его развития.

**МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ**

Исследование состояло из двух разделов и представляло собой комплекс нескольких эпидемиологических методов исследований: описательного и аналитического. В первом разделе проведенной работы были выявлены эпидемиологические особенности варикоцеле. Материалом данного раздела послужило эпидемиологическое исследование с оценкой интенсивности и структуры эпидемического процесса. Произведен анализ данных клинических осмотров детским врачом-урологом-андрологом 310 мальчиков в возрасте от 10 до 17 лет на базе ряда детских поликлиник г. Санкт-Петербург за период 2012-2017 гг. Диагноз «варикоцеле» выявлялся на основании пальпаторного и визуального обследования, ультразвукового исследования (УЗИ) органов мошонки и доплерографии.

Следующий раздел работы включал эпидемиологическую оценку факторов риска варикоцеле. Применяя аналитический метод эпидемиологической оценки значимости изучаемых факторов, было проведено исследование типа «случай-контроль» с последующим статистическим анализом анкетирования результатов 222 родителей осммотренных подростков. Все дети были обследованы врачами-андрологами

детских поликлиник г. Санкт-Петербурга. Группу «случаев» составили 136 подростков с варикоцеле. Контрольная группа включала в себя 154 подростка соответствующей возрастной категории, у которых варикоцеле отсутствовало. Анкета включала вопросы по 52 факторам риска, связанным с акушерско-гинекологическим анамнезом матери, перенесенными инфекционными заболеваниями родителей, воздействием вредных факторов внешней среды, наличием соматической патологии у близких родственников.

**РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ**

Из 310 осмотренных подростков варикоцеле выявлено у 82 (26,4 на 100 обследованных). Варикоцеле 1 и 2 степеней в популяции обследованных мальчиков встречалось наиболее часто (табл. 1).

Структура варикоцеле по степени заболевания была следующей:



Рис. 1. Структура варикоцеле в зависимости от степени выраженности патологического процесса (N=82)

Таблица 1. Частота варикоцеле у мальчиков подросткового возраста в г. Санкт-Петербург за период 2012-2017 гг. (N = 310)

Клинический диагноз	Частота (на 100 чел.)	95% ДИ
Варикоцеле 1 степени	2,6	8,5-15,7
Варикоцеле 2 степени	9,0	6,0-12,4
Варикоцеле 3 степени	5,4	3,2-8,2

Таблица 2. Факторы риска развития варикоцеле по результатам анализа анкетирования родителей подростков (N=222)

Фактор риска	Отношение шансов (ОШ)	95% ДИ
Использование памперсов более 1 года	11,9	1,4-4,7
Уреаплазмоз у матери ребенка	5,6	1,4-21,5
Варикоцеле 3 степени	4,2	1,1-17,1
Варикозное расширение вен на ногах у матери ребенка	3,4	1,3-8,9
Употребление алкоголя отцом до рождения ребенка	2,1	1,2-3,6
Сердечно-сосудистые заболевания у отца ребенка	2,9	0,9-9,2

1 степень варикоцеле была диагностирована у 45,2% пациентов с установленным диагнозом, 2 степень имели 34,1%, 3 степень наблюдалась у 20,7% подростков (рис. 1).

Высокий удельный вес 1 и 2 степеней варикоцеле (45,2% и 34,1%) свидетельствует о необходимости диагностики заболевания на ранних этапах с целью предупреждения опасного прогрессирования патологического процесса в более старшем возрасте.

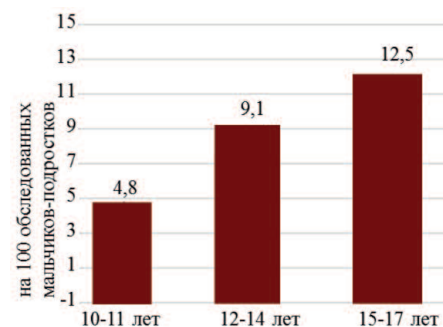


Рис. 2. Частота встречаемости варикоцеле у детей и подростков в различных возрастных группах в 2012-2017 гг. (N=310)

Нами был проведен анализ частоты встречаемости варикоцеле среди пациентов различных возрастных категорий подростков: 10-11, 12-14 и 15-17 лет. Наиболее часто патологический процесс был диагностирован у пациентов старше 15 лет (рис. 2).

Это может быть обусловлено тем, что в период полового созревания происходит ряд гормональных изменений, влекущих за собой чрезмерную нагрузку на вены гроздьевидного сплетения.

Наиболее часто современные исследования ориентированы на изучение факторов риска развития варикоцеле у взрослых мужчин, обратившихся по поводу лечения бесплодия [8]. Значительно меньше известно о влиянии факторов риска варикоцеле у лиц подросткового возраста, связанных с образом жизни и хроническими заболеваниями родителями.

Результаты статистической обработки данных представлены в таблице 2.

Основной механизм влияния варикоцеле на эндокринную функцию и сперматогенез наиболее часто связан с повышением температуры в мошонке.

Современные одноразовые подгузники в настоящее время повсеместно распространены. Оценка безопасности одноразовых подгузников определяется двумя важными параметрами: частотой их использования и контактом с кожей полимерных материалов. В США среднестатистический показатель их использования составляет 4,7 подгузника в день [9]. Исследования о влиянии использования подгузников у младенцев свидетельствуют об их негативном воздействии в связи с тем, что семенники и придатки подвергаются воздействию более высокой температуры, чем температура тела. Известно, что для нормального сперматогенеза более благоприятным является температура в мошонке около 34°C. Использование подгузников в младенчестве ведет к долгосрочному увеличению температуры в придатках на 1-2°C. В отличие от сухой ткани пеленки, современные подгузники обладают рядом характеристик, создающих увеличение температуры мошонки, что является небезопасным. Таким образом, подгузники, используемые на ранних этапах развития, могут оказать неблагоприятное воздействие на репродуктивный потенциал в последующий период. Однако в контексте доказательной медицины, данный фактор требует более детального изучения [10].

Результаты нашего исследования показали, что использование памперсов более 1 года оказывает неблагоприятное влияние (ОШ-2,6), нарушая венозный отток в гроздьевидном сплетении семенного канатика в подростковом возрасте.

На сегодняшний день одной из значимых проблем медицины являются инфекции, передаваемые половым путем. В связи с особенностями биологии *Ureaplasma ure-*

*alyticum* занимает особое место среди возбудителей урогенитальных инфекций. Проведенный поиск научных публикаций, в которых проводился анализ влияния на развитие варикоцеле у подростков наличия уреплазмоза у одного или обоих родителей, показал, что патогенез заболевания сосредоточен исключительно на уровне индивида. Показано, что *U. urealyticum* обладает способностью нарушать маточно-плацентарный барьер и вызывает воспалительную реакцию, являясь одной из причин антенатального и перинатального инфицирования плода [11].

Исследование, проведенное среди бесплодных мужчин в разных странах, показало, что возбудитель обнаруживается у 12,1-20,1% мужчин с варикоцеле, у 9,2% пациентов без варикоцеле, в контрольной группе здоровых пациентов – у 3%. В другом исследовании бессимптомная генитальная инфекция *U. urealyticum* была выявлена у 55,7% мужчин с варикоцеле и 34,9% бесплодных пациентов без варикоцеле [12].

Таким образом, более высокая распространенность этого микроорганизма у пациентов с варикоцеле может быть дополнительным негативным фактором, оказывающим неблагоприятное влияние на репродуктивный потенциал.

Наши данные так же подтверждают влияние уреплазмоза, как у отца, так и матери (ОШ – 5,6 и 4,2, соответственно) на частоту развития варикоцеле у ребенка.

Публикации последних лет свидетельствуют о том, что среди пациентов с варикозным расширением вен нижних конечностей варикоцеле встречается более часто [13]. Причина связи остается неизученной. Результаты исследования факторов риска, проведенном среди родителей подростков, продемонстрировали связь между варикозным расширением вен нижних конечностей у матери и варикоцеле у ребенка (ОШ – 3,4). Имеется пред-

положение, что данная связь обусловлена генетическим фактором.

По данным нашего исследования мы получили значимые факторы риска, такие как употребление алкоголя отцом до рождения ребенка и наличие у него сердечно-сосудистых заболеваний, однако их значимость требует более детального изучения в дальнейших исследованиях.

Поскольку первичная диагностика варикоцеле связана с рядом трудностей, вызванных недостатком специалистов-андрологов в амбулаторной практике, нами был проведен анализ укомплектованности такими специалистами детских поликлинических отделений (ДПО) разных районов города. В настоящее время детские поликлиники укомплектованы врачами-андрологами на 46%, детскими хирургами – на 78%. В Василеостровском, Колпинском и Петроградском районах полностью отсутствуют детские специалисты-андрологи. В 2015 году в г. Санкт-Петербург укомплектованность ДПО детскими врачами уроандрологического профиля также находилась на низком уровне – 32% [14].

Согласно приказу МЗ РФ № 1346н «Порядок прохождения несовершеннолетними медицинских осмотров» от 21.12.2012 [15], целью первичной диагностики является отбор пациентов для дальнейшего лабораторно-инструментального обследования, окончательной постановки диагноза и адекватного своевременного лечения [16,17]. Необходимо отметить, что существующее в настоящее время положение дел в системе практического здравоохранения не обеспечивает решения поставленной задачи.

## ВЫВОДЫ

Результаты исследования показали, что распространенность варикоцеле среди подростков в г. Санкт-Петербург высокая и составляет 26,4 на 100 обследованных.

Варикоцеле 1 и 2 степеней в популяции мальчиков-подростков встречались наиболее часто (11,9 и 9,0 на 100 обследованных мальчиков-подростков).

Среди пациентов различных возрастных категорий в зависимости от степени выраженности заболевания наиболее часто патологический процесс был диагностирован у пациентов старше 15 лет (12,5 на 100 обследованных в группе подростков 15-17 лет и 9,1 на 100 подростков 12-14 лет).

Оценка факторов риска варикоцеле в подростковом возрасте позволила выявить следующие предикторы развития заболевания: использование памперсов более 1 года, уреоплазмоз у одного из родителей,

варикозное расширение вен на ногах у матери ребенка. Для обоснования значимости этих факторов требуются дальнейшие исследования патофизиологического механизма их воздействия в период внутриутробного развития плода.

Несмотря на реализацию в последние годы программ в сфере здравоохранения, проблема недостатка в оказании андрологической помощи детскому населению сохраняет свою актуальность. Залогом повышения качества работы педиатрической андрологической службы является создание единых принципов обследования, установленных нормативными актами в сфере здравоохранения Российской Федерации. Важно, чтобы в сознании ме-

дицинских работников утвердилась идеология, особое место в которой должно отводиться профилактике заболеваний, которые повышают риск развития бесплодия в будущем.

Проведенный эпидемиологический анализ показывает, что, используя данный подход, существует возможность определить принадлежность ребенка к группе риска формирования варикоцеле, что в свою очередь свидетельствует о необходимости акцентировать внимание на эти группы с привлечением специалистов андрологов. С целью своевременной диагностики варикоцеле следует проводить скрининговые осмотры детей и подростков в общеобразовательных учреждениях. ■

**Ключевые слова:** варикоцеле, подростковый возраст, факторы риска.

**Key words:** varicocele, adolescence, risk factors.

#### Резюме:

**Введение.** Нарушение репродуктивной функции у мужчин имеет особую медицинскую и социальную значимость. Распространенность мужской инфертильности варьирует от 6 до 37%. В группу риска по развитию бесплодия следует отнести больных с варикоцеле, которое может формироваться в подростковом возрасте.

**Цель исследования.** Выявить распространенность варикоцеле среди мальчиков-подростков в г. Санкт-Петербург и провести эпидемиологическую оценку факторов риска его развития.

**Материалы и методы.** Произведен анализ данных клинических осмотров детским врачом-урологом-андрологом 310 мальчиков в возрасте от 10 до 17 лет на базе детских поликлиник Санкт-Петербурга за период 2012-2017 гг.

Для оценки факторов риска развития варикоцеле было проведено анкетирование 222 родителей осмотренных подростков. Варикоцеле было диагностировано у 136 мальчиков, которые составили группу «случаев». Контрольная группа включала в себя 154 подростка соответствующей возрастной категории, у которых варикоцеле отсутствовало.

**Результаты и обсуждение.** Распространенность варикоцеле среди подростков составила 26,4 на 100 обследованных. Наиболее часто встречались 1 и 2 степени заболевания среди мальчиков старше 15 лет. Факторами риска развития варикоцеле в подростковом возрасте явились использование памперсов более 1 года, уреоплазмоз у одного из родителей, варикозное расширение вен на ногах у матери ребенка, употребление алкоголя отцом до рождения ребенка и наличие у него сердечно-сосудистых заболеваний.

**Выводы.** Анализ данных литературы и проведенный анализ факторов риска развития варикоцеле у подростков показал, что важное значение имеет выявление лиц, находящихся в группе риска. Это позволит врачам-специалистам предупреждать бесплодие путём профилактики и лечения варикоцеле в подростковом возрасте.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

#### Summary:

#### Epidemiological assessment of risk factors for varicocele in adolescents

T.M. Chirkina, T.A. Dushenkova, S.V. Rischuk, B.I. Aslanov, V.E. Mirskij, M.I. Gurova, O.K. Bulakhova

**Introduction.** Disorders of reproductive function in men have a special medical and social significance. The prevalence of male infertility varies from 6 to 37%. Patients with varicocele, which can be developed in adolescence, are at risk for developing infertility.

**Purpose.** To reveal the prevalence of varicocele among adolescent boys in St. Petersburg and epidemiological assessment of the risk factors for its development.

**Materials and methods.** We retrospectively analyzed the data of clinical examinations by a pediatric urologist-andrologist of 310 boys aged from 10 to 17 years in St. Petersburg during 2012-2017. To assess risk factors for varicocele, 222 parents of examined adolescents were questioned. Varicocele was identified in 136 boys, who made up the group of "cases". The control group included 154 adolescents of the appropriate age who had no varicocele.

**Results and discussion.** The prevalence of varicocele among adolescents was 26,4%. The most common cases were 1 and 2 degrees of disease among boys over 15 years old. Risk factors for varicocele during adolescence were the use of diapers for more than 1 year, ureaplasmosis in one of the parents, varicose veins on the legs of child's mother, consumption of alcohol by the father before the birth of the child and the presence of his cardiovascular diseases.

**Conclusions.** Literature data and own analysis of risk factors for varicocele in adolescents have shown that it is important to identify children risk groups for developing infertility. This allows to avoid infertility by preventing and treating varicocele in adolescence.

Authors declare lack of the possible conflicts of interests.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Alsaikhan B, Alrabeeah K, Delouya G, Zini A. Epidemiology of varicocele. *Asian J Androl* 2016;18(2):179-181. doi: 10.4103/1008-682X.172640.
2. Муравьева В.Н., Зенин В.В., Панченко И.А. Роль первичного педиатрического звена в организации детской уроандрологической службы (на примере города Ставрополя). *Урология* 2014;(4):39-41.
3. Аполихин О.И., Москалев Н.Г., Комарова В.А. Современная демографическая ситуация и проблемы улучшения репродуктивного здоровья населения России. *Экспериментальная и клиническая урология* 2015;(4):4-14.
4. Casey JT, Misseri R. Adolescent Varicoceles and Infertility. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2015;44(4):835-842.
5. Vásquez F, Soler C, Camps P, Valverde A, García-Molina A. Spermogram and sperm head morphometry assessed by multivariate cluster analysis results during adolescence (12-18 years) and the effect of varicocele. *Asian J Androl* 2016;18(6):824-830. doi: 10.4103/1008-682X.186873.
6. Сизонов В.В., Макаров А.Г., Крамаров А.И., Коган М.И. Варикоцелеэктомия у подростков – кого и когда надо оперировать. *Урология* 2015;(2):107-111.
7. Пугачев А.Г., Евдокимов В.В., Захариков С.В., Ерасова В.И. Варикоцеле у подростков: проблема мужской фертильности. *Экспериментальная и клиническая урология* 2010;(3):43-46.
8. Jacobson DL, Johnson EK. Varicoceles in the pediatric and adolescent population: threat to future fertility? *Fertil Steril* 2017;108(3):370-377. doi:10.1016/j.fertnstert.2017.07.014
9. Fahimzad A, Taherian M, Dalirani R, Shamshiri A. Diaper Type as a Risk Factor in Urinary Tract Infection of Children. *Iranian Journal of Pediatr* 2010;20(1):97-100
10. Ivell R. Lifestyle impact and the biology of the human scrotum. *Reprod Biol Endocrinol* 2007;(5):15. doi: https://doi.org/10.1186/1477-7827-5-15.
11. Namba F, Hasegawa T, Nakayama M, Hamanaka T, Yamashita T, Nakahira K, et al. Placental features of chorioamnionitis colonized with ureaplasma species in preterm delivery. *Pediatr Res.* 2010;67(2):166-172. doi:10.1203/PDR.0b013e3181c6e58e.
12. Peerayeh S.N., Yazdi R.S., Zeighami H. Association of Ureaplasma urealyticum infection with varicocele-related infertility. *J Infect Dev Ctries* 2008;2(2):116-119. doi: https://doi.org/10.3855/jidc.281.
13. Al-Kandari AM, Shabaan H, Ibrahim HM, Elshebiny YH, Shokeir AA. Comparison of out-comes of different varicolectomy techniques: open inguinal, laparoscopic and subinguinal microscopic varicolectomy: a randomized clinical trial. *Urology* 2007;(69):417-420. doi: 10.1016/j.urology.2007.01.057.
14. Душенкова Т.А., Чиркина Т.М., Ришук С.В., Мирский В.Е. Нарушения репродуктивного здоровья у детей и подростков Санкт-Петербурга. *Медицинский Альманах* 2015;5(40):168-171.
15. Приказ МЗ РФ № 1346н от 21.12.2012 «Порядок прохождения несовершеннолетними медицинских осмотров».
16. Приказ МЗ РФ №404 от 12.08.2003 " О враче – детском урологе-андрологе".
17. Приказ МЗ РФ № 566 от 25.11.2003 " Об охране репродуктивного здоровья мальчиков и юношей-подростков".

## REFERENCES (2, 3, 6, 7, 14-17)

2. Muraveva V.N., Zenin V.V., Panchenko I.A. Rol pervichnogo pediatricheskogo zvena v organizatsii detskoy uroandrologicheskoy sluzhbyi (na primere goroda Stavropolya). [Role of primary care pediatricians in the organization of pediatric uroandrological service (on the example of Stavropol)]. *Urologiya* 2014;(4):39-41. (In Russian).
3. Apolikhin O.I., Moskaleva N.G, Komarova V.A. Sovremennaya demograficheskaya situatsiya i problemy uluchsheniya reproductivnogo zdorovya naseleniya Rossii. [Contemporary demographic situation and problems of improving the reproductive health of Russian population]. *Eksperimentalnaya i klinicheskaya urologiya* 2015;(4):4-14. (In Russian).
6. Sizonov V.V., Makarov A.G., Kramarov A.I., Kogan M.I. Varikotsektomiya u podrostkov – kogo i kogda nado operirovat. [Varicocele for adolescent – whom and when to operate]. *Urologiya* 2015;(2):107-111. (In Russian).
7. Pugachev A.G., Evdokimov V.V., Zaharikov S.V., Erasova V.I. Varikotsele u podrostkov: problema muzhskoy fertlnosti. [Adolescent Varicocele – Male Fertility problem]. *Eksperimentalnaya i klinicheskaya urologiya* 2010;(3):43-46. (In Russian).
- 14 Dushenkova T.A., Chirkina T.M., Rischuk S.V., Mirskiy V.E. Narusheniya reproductivnogo zdorovya u detey i podrostkov Sankt-Peterburga. [Disorders of reproductive health of children and teenagers of Saint Petersburg]. *Meditsinskiy Almanah* 2015;5(40):168-171. (In Russian).
15. Prikaz MZ RF 1346n ot 21.12.2012 «Poryadok prohozheniya nesovershennoletnimi meditsinskih osmotrov». [Order of the Ministry of Health of the Russian Federation No. 1346n of December 21, 2012 "Procedure for the passage of medical examinations by minors"]. (In Russian).
16. Prikaz MZ RF 404 ot 12.08.2003 " O vrache – detskom urologe-androloge" [Order of the Ministry of Health of the Russian Federation No. 404 of 12.08.2003 "On the doctor – child urologist-andrologue"]. (In Russian).
17. Prikaz MZ RF 566 ot 25.11.2003 " Ob ohrane reproductivnogo zdorovya malchikov i yunoshey-podrostkov" [Order of the Ministry of Health of the Russian Federation No. 404 of 12.08.2003 "On the doctor – child urologist-andrologue"]. (In Russian).

*Первая скрипка  
в дистанционном  
образовании!*



Непрерывное профессиональное образование в урологии - [UroEdu.ru](http://UroEdu.ru)



- Лекции ведущих российских и зарубежных лидеров
- Отсутствие затрат на проезд, проживание во время курса
- Возможность получить продолженное образование в любое удобное время, в удобном месте
- Получение документов установленного образца

# Выбор хирургического лечения у больных малым мочевым пузырем туберкулезной этиологии

**К.Х. Чибиров<sup>1</sup>, С.А. Семенов<sup>1</sup>, А.И. Горбунов<sup>1</sup>, А.Ф. Семченко<sup>1</sup>, Б.К. Комяков<sup>2</sup>, А.В. Куренков<sup>2</sup>**

<sup>1</sup> Федеральное государственное бюджетное учреждение «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии» Минздрава России.

<sup>2</sup> Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России

## Сведения об авторах:

Чибиров К.Х. – врач-уролог, Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии Минздрава России, e-mail: kchibirov@mail.ru

Chibirov K.Kh. – urologist of St. Petersburg Research Institute of Phthisiopulmonology of the Ministry of Health of Russia, e-mail: kchibirov@mail.ru

Семенов С.А. – к.м.н., врач-уролог Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии Минздрава России, e-mail: semenovsergej@yandex.ru

Semenov S.A. – Ph.D., urologist of St. Petersburg Research Institute of Phthisiopulmonology of the Ministry of Health of Russia, e-mail: semenovsergej@yandex.ru

Горбунов А.И. – врач-уролог, научный сотрудник Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии Минздрава России, e-mail: alx.urolog@gmail.com

Gorbunov A.I. – urologist, researcher of St. Petersburg Research Institute of Phthisiopulmonology of the Ministry of Health of Russia, e-mail: alx.urolog@gmail.com

Комяков Б.К. – д.м.н., профессор, зав. кафедрой урологии Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова Минздрава России, e-mail: urology\_spb@mail.ru

Komyakov B.K. – Dr.Sc., professor, head of the department of Urology of I.I. Mechnikov North-West State Medical University of the Ministry of Health of Russia, e-mail: urology\_spb@mail.ru

Куренков А.В. – д.м.н., доцент кафедры урологии Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова Минздрава России, e-mail: alkurenkov@hotmail.com

Kurenkov A.V. – Dr.Sc., assistant professor of the department of Urology of I.I. Mechnikov North-West State Medical University of the Ministry of Health of Russia

Семченко А.Ф. – врач-уролог, зав. отд. фтизионефрологии и урологии Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии Минздрава России, e-mail: alexsem@bk.ru

Semchenko A.F. – urologist, Head of the phthisiopulmonology department St. Petersburg Research Institute of Phthisiopulmonology of the Ministry of Health of Russia, e-mail: alexsem@bk.ru

**Т**уберкулез мочевыделительной системы составляет 30-40% внелегочных форм заболевания и занимает среди них 2-е место, незначительно уступая туберкулезным поражениям костей и суставов [1]. Мужчины болеют в два раза чаще, чем женщины, средний возраст больных равен 40,7 годам и колеблется от 5 до 88 лет [2]. В структуре туберкулеза мочевыделительной системы частота поражения мочевого пузыря (МП) составляет 24,7-40% [3]. Специфическое воспаление МП приводит к необратимому уменьшению его емкости вследствие сморщивания, что проявляется стойким нарушением накопительной функции и значительным ухудшением качества жизни [4-6].

Расширительная кишечная цистопластика и цистэктомия (ЦЭ) с ортотопической илеоцистопластикой (ОИЦП) являются стандартными видами хирургического лечения «малого мочевого пузыря» туберкулезной этиологии. Эти методы направлены на создание кишечного

резервуара низкого давления, обеспечивающего восстановление накопительной функции мочевого пузыря и предупреждение нарушений функции верхних мочевых путей вследствие пузырно-мочеточникового рефлюкса [6-13].

Несмотря на то, что указанные методики лечения широко используются существует необходимость в подробном изучении уродинамических характеристик резервуарно-эвакуаторной функции артифициального МП и определить наиболее оптимальный вид хирургического лечения с позиций функциональных результатов.

Целью данной работы явилась оценка функции накопления и опорожнения у больных с туберкулезом МП, перенесших резекцию МП с расширительной илеоцистопластикой или цистэктомией с ортотопической илеоцистопластикой.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

С 2006 по 2013 гг. в отделении фтизионефрологии и урологии СПб НИИ фтизиопульмонологии выпол-

нено более 80 оперативных вмешательств по поводу малого МП туберкулезной этиологии. В наше исследование было включено 23 пациента – 14 (60,9%) мужчин и 9 (39,1%) женщин. Возраст больных колебался от 27 до 76 лет и в среднем составил  $56 \pm 3,2$  года. В зависимости от методики хирургического лечения пациенты были распределены на две группы. I группа включала 15 пациентов (9 мужчин и 5 женщин), перенесших резекцию мочевого пузыря с сохранением мочевого пузыря (МПТ) и последующую расширительную илеоцистопластику (РИ). II группа состояла из 8 человек (4 – мужчин и 4 – женщин), которым выполнялась ЦЭ и ортотопическая илеоцистопластика по методике Штудера.

**Критерии включения:** в исследование включались пациенты, перенесшие резекцию мочевого пузыря с расширительной илеоцистопластикой или цистэктомией с ортотопической илеоцистопластикой по поводу малого мочевого пузыря туберкулезной этиологии.

**Критерии исключения:** наличие органической инфравезикальной об-





Непроизвольные сокращения кишечного резервуара отмечались у 10 (66,6%) пациентов I группы и у 4 (50%) – II группы. Среднее значение «детрузорного» давления при непроизвольных сокращениях в I группе было равно 48,8 смН<sub>2</sub>O, а во второй – 55 смН<sub>2</sub>O. Среднее число непроизвольных сокращений стенки неоцистиса в I и II группах было равно 3,1 и 5, соответственно. При этом нами не выявлено корреляции данного показателя с наличием ночного недержания мочи. Последнее в течение первого года после операции встречалось у 7 (46,6%) пациентов I группы и у 2 (25%) – II группы.

Всем пациентам, у которых имелось самостоятельное мочеиспускание, выполнялось исследование «давление/поток» с тазовой электромиографией. Повышение активности мышц тазового дна мы не зафиксировали ни у одного из пациентов. Показатели «детрузорного» давления открытия и при максимальном потоке, а также абдоминальное давление при максимальном потоке были сопоставимы в обеих группах. При этом средний показатель «времени открытия» был существенно меньше во II группе и имел тенденцию к статистически достоверному различию (табл. 4).

## ОБСУЖДЕНИЕ

Целесообразность хирургического лечения малого МП туберкулезной этиологии при неэффективности противотуберкулезной химиотерапии (ПТХ) в настоящее время не подвергается сомнению и не имеет альтернатив. Наиболее распространенным видом хирургического лечения в настоящее время является расширительная цистопластика различными сегментами желудочно-кишечного тракта (ЖКТ).

По мнению большинства авторов, выбор сегмента ЖКТ для пластики определяется предпочтениями хирурга. Несмотря на это, большое количество авторов отдают предпочтение сегменту подвздошной кишки и в последнее время в литературе стали чаще встречаться публикации, посвященные цистэктомии с ортотопической цистопластикой сегментом подвздошной кишки [3,13-17].

Анализируя данные литературных источников можно констатировать, что при выборе хирургического пособия складывается тенденция исходить из данных о функциональной емкости мочевого пузыря. Так, РИ все чаще рассматривается как возможный вид лечения при емкости мочевого пузыря выше 15-20 мл, а ОИЦП – если этот объем равен или ниже 15-20 мл [6,9,13,17,18]. В нашем исследовании мы не придерживались данной тактики. Показатель средней дооперационной емкости мочевого пузыря в обеих группах достоверно не различался ( $p \geq 0,05$ ) и был равен  $70,3 \pm 7,3$  мл в I группе и  $58,1 \pm 7,2$  мл во II.

Ортотопическая илеоцистопластика выполнялась по методике Штудера с последующим анастомозированием с проксимальной уретрой. При расширительной илеоцистопластике формировалась S- W-образная методика формирования резервуара, но в отличие от ОИЦП анастомоз кишечного резервуара формировался с краями МПТ и был существенно шире. Несмотря на то, что имелись различия в методике формирования резервуара, практически все показатели фазы наполнения неоцистиса не имели статистически значимых различий в группах. Резервуарная функция в обоих случаях была восстановлена. Анало-

гичные данные были представлены рядом других авторов [3,6,9,11,13,17].

Эвакуаторную функцию мочевого пузыря мы оценивали по результатам урофлоуметрии, исследования давление/поток и ультразвуковым измерением объема остаточной мочи. Некоторые авторы указывают на то, что сохранение МПТ может обеспечить эффективное мочеиспускание [19]. Однако в нашем исследовании группа пациентов с сохраненным МПТ имела статистически достоверное худшее качество мочеиспускания, больший объем остаточной мочи. Помимо этого, во II группе больных нами зарегистрированы значительно меньшие значения «времени открытия». Различия по данному показателю имеют тенденцию к статистической достоверности. Согласно мнению некоторых авторов, так же как и на наш взгляд, рост значений «времени открытия» является косвенным признаком склероза шейки мочевого пузыря [20]. Влияние сохраненного МПТ на процесс опорожнения мочевого пузыря освещался в литературе ранее. По мнению некоторых авторов, длительный воспалительный процесс стенки мочевого пузыря туберкулезной этиологии вызывает развитие фиброзирования и ригидности, что в отдаленном периоде может приводить к формированию стриктур анастомоза, склерозу шейки мочевого пузыря, гиперконтиненции [18,21]. Кроме этого, несмотря на проводимую ПТХ, сохраняется риск рецидива туберкулезной инфекции в оставшейся стенке МП [22]. Влияние сохраненных тканей шейки мочевого пузыря на эвакуаторную функцию подтверждается и данными нашего исследования. Мы проводили последующее наблюдение за пациентами I группы, у которых имелось нарушение эвакуаторной функцией. 8 из них, с целью устранения ИВО, в разные сроки после первой операции выполнялась трансуретральная резекция шейки мочевого пузыря и одному пациенту выполнено удале-

Таблица 4. Показатели исследования «давление/поток»

Группы больных	Pdet Open (смН <sub>2</sub> O)	Pdet Qmax (смН <sub>2</sub> O)	Pabd Qmax (смН <sub>2</sub> O)	Opening Time (сек)
Группа I	34,0 ± 7,2	37,2 ± 8,7	15,9 ± 8,2	51,8 ± 25,6
Группа II	28,1 ± 8,9	32,0 ± 8,0	17,4 ± 8,8	3,8 ± 2,2
<i>p</i>	≥ 0,05	≥ 0,05	≥ 0,05	≥ 0,09

ние МПТ с формированием непосредственного илеоуретрального анастомоза. Во всех случаях гистологическое исследование подтверждало наличие фиброзного процесса. У 7 из 9 пациентов после данных операций отмечалось значимое улучшение качества мочеиспускания. Объем остаточной мочи у данных пациентов после трансуретральной резекции не превышал 100 мл. Наличие фиброза шейки МП на

наш взгляд, является наиболее вероятной причиной ИВО после операции и нередко требует повторных вмешательств.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Расширительная илеоцистопластика, как и цистэктомия с формированием кишечного резервуара по Штудеру, с одинаковым успехом позволяют достичь удовлетвори-

тельной резервуарной функции. При этом эвакуаторная функция мочевого резервуара после расширительной илеоцистопластики оказалась хуже, чем после цистэктомии с ОИЦП. Таким образом, с позиций функционального состояния нижних мочевых путей мы не нашли преимуществ выполнения расширительной илеоцистопластики с сохранением МПТ перед цистэктомией с ОИЦП. ■

**Ключевые слова:** туберкулез мочевого пузыря, «малый мочевой пузырь», расширительная илеоцистопластика, ортотопическая илеоцистопластика, уродинамическое исследование, функциональные результаты.

**Key words:** bladder tuberculosis, "small bladder", expansive ileocystoplasty, orthotopic ileocystoplasty, urodynamic examination, functional results.

## СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ, ИСПОЛЗУЕМЫХ В ТЕКСТЕ СТАТЬИ:

ЖКТ – желудочно-кишечный тракт  
ИВО – инфравезикальная обструкция  
ИСК – интермиттирующая самокатетеризация  
МП – мочевой пузырь  
МПТ – мочепузырный треугольник  
ОИЦП – ортотопическая илеоцистопластика  
ООМ – объем остаточной мочи  
ПТХ – противотуберкулезная химиотерапия  
РИ – расширительная илеоцистопластика  
ЦЭ – цистэктомия  
Cotrl – комплаентность

IPSS – международная система суммарной оценки заболеваний предстательной железы в баллах и оценки качества жизни  
MCC – максимальная цистометрическая емкость  
Opening time – время открытия  
Pabd – абдоминальное давление  
Pdet – детрузорное/резервуарное давление  
Pdet Open – детрузорное/резервуарное давление открытия  
Qmax – максимальная скорость мочеиспускания  
Qmed – средняя скорость мочеиспускания  
VFD – объем мочевого резервуара при «первом позыве»  
VND – объем мочевого резервуара при «нормальном позыве»  
VSD – объем мочевого резервуара при «сильном позыве»

## Резюме:

**Введение.** Туберкулез мочевого пузыря вызывает сморщивание и необратимое уменьшение его емкости, что проявляется стойким нарушением накопительной функции и значительным ухудшением качества жизни. Расширительная илеоцистопластика (РИ) и цистэктомия с ортотопической илеоцистопластикой (ОИЦП) являются стандартными видами лечения «малого мочевого пузыря» туберкулезной этиологии. На сегодняшний день существует необходимость более подробного изучения функциональных результатов после данных методов лечения и их сравнения.

**Материалы и методы.** В исследовании были сформированы две группы. I группа включала 15 пациентов, перенесших резекцию мочевого пузыря с сохранением мочепузырного треугольника и последующую РИ. II группа состояла из 8 пациентов, которым выполнялась цистэктомия и ОИЦП по методике Штудера. Спустя 1-6 лет после операции пациентам выполнялась комплексная уродинамическая оценка.

**Результаты.** Показатели накопительной функция мочевого резервуара в обеих группах достоверно не различались и были в допустимых пределах ( $p \geq 0,05$ ). После операции самостоятельное мочеиспускание присутствовало у 10 (66,6%) пациентов первой группы и у всех пациентов второй. Показания к выполнению интермиттирующей самокатетеризации имелись у 13 (86,6%) пациентов первой группы и у одного (12,5%) из второй. Во второй группе отмечались лучшие результаты объемной скорости мочеиспускания, был значимо больше объем выделенной

## Summary:

### The choice of surgical treatment of patients with contracted urinary bladders of tubercular etiology

K.H. Chibirov, S.A. Semenov, A.I. Gorbunov, A.F. Semchenko, B.K. Komyakov, A.V. Kurenkov

**Introduction.** Tuberculosis of the urinary bladder leads to its contraction and irreversible decrease in volume, which is defined as a stable aberration of its reservoir function and significant decrease in the quality of life. Augmentation ileocystoplasty and cystectomy combined with orthotopic ileocystoplasty are the standard methods of treating patients with contracted bladders of tubercular etiology. Today, there is the necessity of a more thorough examination and comparison of functional results obtained from these methods of treatment.

**Materials and methods.** Two groups were formed during the study. The first one consisted of 15 patients after bladder resection (with the trigonum vesicae kept intact) and the subsequent augmentation ileocystoplasty. The second group consisted of 8 patients undergoing cystectomy and orthotopic ileocystoplasty (the Studer's technique). 1-6 years after the operation, the patients underwent urodynamic examination.

**Results.** The reservoir function of the bladder did not significantly differ among the patients from both groups ( $p \geq 0.05$ ) and was within normal limits. After the surgery, 10 patients from the first group (66.6%) and all patients from the second group were able to urinate independently. 13 patients from the first group (86.6%) and one patient from the second group (12.5%) had the indications for intermittent self-catheterization. In the second

мочи. Объем остаточной мочи в первой группе был достоверно выше и позволял констатировать наличие хронической задержки мочеиспускания. Детрузорное давление открытия, детрузорное и абдоминальное давление при максимальной скорости микции были сопоставимы в обеих группах ( $p \geq 0,05$ ). Средний показатель «времени открытия» в первой группе был равен  $51,8 \pm 25,6$  сек., против  $3,8 \pm 2,2$  сек. во второй. По данному признаку имелась тенденция к статистически достоверному различию ( $p \leq 0,09$ ).

**Заключение.** РИ и ОИЦП позволяют формировать мочевого резервуар с удовлетворительной накопительной функцией. Однако эвакуаторная функция мочевого резервуара после РИ была значимо хуже, чем после ОИЦП.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

group, the volumetric urinary flow was higher; as well as the volume of urine excreted. The volume of residual urine was significantly higher in patients from the first group, which indicates chronic urinary retention. Detrusor opening pressure, detrusor pressure and abdominal pressure were comparable among patients from both groups ( $p \geq 0.05$ ). The mean opening time was  $51.8 \pm 25.6$  s in the first group, in comparison with  $3.8 \pm 2.2$  s in the second group, which indicates the statistically significant difference between both groups ( $p \leq 0.09$ ).

**Conclusion.** Augmentation ileocystoplasty and orthotopic ileocystoplasty enable to create a urinary reservoir, whose reservoir function would be satisfactory. However, evacuation of the bladder after augmentation ileocystoplasty was significantly worse, in comparison with orthotopic ileocystoplasty.

Authors declare lack of the possible conflicts of interests.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Wise GJ, Marella VK. Genitourinary manifestations of tuberculosis. *Urol Clin North Am* 2003;30(1):111-121.
2. Figueiredo AA, Lucon AM. Urogenital tuberculosis: update and review of 8961 cases from the world literature. *Rev Urol* 2008;10(3): 207-217.
3. Зубань О.Н., Комяков Б.К., Биспен А.В. Оперативное лечение больных с микроцистисом туберкулезной и иной этиологии. *Проблемы туберкулеза и болезней легких* 2006;(11):50-54.
4. Cek M, Lenk S, Naber KG, Bishop MC, Johansen TE, Botto H, et al. EUA guidelines for the management of genitourinary tuberculosis. *Eur Urol* 2005;48(3):353-362. DOI:10.1016/j.eururo.2005.03.008.
5. Gow JC, Barbosa S. Genitourinary tuberculosis: a study of 1,117 cases over a period of 34 years. *Br J Urol* 1984;56(5): 449-455. PMID:6534442.
6. Gupta NP, Kumar R, Mundada OP, Aron M, Hemal AK, Dogra PN, et al. Reconstructive surgery for the management of genitourinary tuberculosis: a single centre experience. *J Urol* 2006;175(6):2150-2154. DOI:10.1016/S0022-5347(06)00310-7
7. Wesolowski S. Late results of cystoplasty in chronic tuberculous cystitis. *Br J Urol* 1970;2(6):697-703
8. Kerr WK, Gale GL, Peterson KS. Reconstructive surgery for genitourinary tuberculosis. *J Urol* 1969;101(3):254-266.
9. Figueiredo AA, Lucon AM, Srougi M. Bladder augmentation for the treatment of chronic tuberculous cystitis. Clinical and urodynamic evaluation of 25 patients after long term follow-up. *Neurourol Urodyn* 2006;25(5):433-440. DOI 10.1002/nau
10. Carl P, Stark L. Indications for surgical management of genitourinary tuberculosis. *World J Surg* 1997;21(5):505-510.
11. Mochalova TP, Starikov IY. Reconstructive surgery for treatment of urogenital tuberculosis: 30 years of observation. *World J Surg* 1997;21(5):511-515.
12. Aswathaman K, Devasia A. Thimble bladder. *ANZ J Surg* 2008;78(11):1049. doi: 10.1111/j.1445-2197.2008.04742.x
13. Hemal AK, Aron M. Orthotopic neobladder in management of tubercular thimble bladders: initial experience and long term results. *Urology* 1999;53(2):298-301.
14. Duel BP, Gonzales R, Barthold JS. Alternative techniques augmentation cystoplasty. *J Urol* 1998; 159(3): p.998-1005.
15. Bonfig R, Gerharz EW, Riedmiller H. Ileal ureteric replacement in complex reconstruction of the urinary tract. *BJU Int* 2004;93(4):575-580.
16. Verduyck FJ, Heesakkers JP, Debruyne FM. Long-terms results of ileum interposition for ureteral obstruction. *Eur Urol* 2002;42(2):181-187.
17. Singh V, Sinha RJ, Sankhwar SN, Sinha SM. Reconstructive surgery for tuberculous contracted bladder: experience of a center in northern India. *Int Urol Nephrol* 2011;43(2):423-30. doi: 10.1007/s11255-010-9815-7
18. Webster GD, Kirby R, King LR, Goldmaster B. [Eds] *Reconstructive Urology*. Boston, Blackwell Scientific, 1993; 1: p. 421-431.
19. Gow JG, Walsh PC, Retic AB, Vaughan ED, Wein AJ. [Eds]. *Cambells Urology*. 8thed. Philadelphia 2002, W.B.Saunders, P. 833-834.
20. Nitti VW. Primary bladder neck obstruction in men and women *Rev Urol* 2005;7(8):12-17.
21. Studer UE, Stenzl A, Mansson W, Mills R. Bladder replacement and urinary diversion. *Eur Urol* 2000;38(6):1-11. DOI:10.1159/000020385
22. Gerhartz EW, Roosen A, Manson W. Complications and quality of life following urinary diversion aafter cystectomy. *Eur Urol* 2005;3(3):156-167. DOI:10.1016/j.euus.2005.07.002

## REFERENCES (3)

3. Zuban O.N., Komyakov B.K., Bispfen A.V. Operativnoe lechenie bolnyih s mikrotsistisom tuberkuleznoy i inoy etiologii. [Operative treatment of patients with microcystis tuberculosis and other etiology]. *Problemy tuberkuleza i bolezney legkih* 2006;(11):50-54. (In Russian)



Обновленная версия Uro.TV работает не только на компьютерах и ноутбуках, но также на мобильных устройствах, включая iPhone и iPad!

# Отчет о XII Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Рациональная фармакотерапия в урологии»



9 февраля 2018 года в ГК «Альфа» Измайлово состоялась XII Всероссийская научно-практическая конференция с международным участием «Рациональная фармакотерапия в урологии». Организаторы конференции: Министерство здравоохранения РФ, Российское общество урологов, МОО «Рациональная фармакотерапия в урологии» и «НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н.А.Лопаткина – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России.

В работе конференции приняли участие 827 человек (560 – в зале и 267 – он-лайн) из 84 городов России и из стран СНГ и ближнего зарубежья (Украина, Беларусь, Казахстан, Туркменистан, Узбекистан, Кыргызстан, Азербайджан, Молдова), а также из Германии, Италии, Греции, Монголии.

В выставочной экспозиции приняли участие 27 отечественных и иностранных фармацевтических фирм. При регистрации все делегаты конференции бесплатно получали книгу с материалами конференции и тезисами, а также информационные материалы по лекарственным препаратам. Регистрационного взноса на нашей конференции традиционно не было!

С приветственным словом выступил директор НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина – филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, д.м.н., профессор, чл.-кор РАН О.И.Аполин, который приветствовал всех делегатов, гостей, докладчиков, представил иностранных гостей – профессора Florian Wagenlehner (Германия), председателя правления Европейской секции инфекций в урологии (ESIU) европейской урологической ассоциации

(EAU), президента урологического отделения международного общества по химиотерапии (ISC); члена правления ESIU профессора Tommaso Cai (Италия); профессора Fotios Dimitriadis (Греция), а также подчеркнул значимость данной конференции в свете растущей антибиотикорезистентности возбудителей мочевой инфекции.

В первый день конференции обсуждались вопросы на тему: «Рецидивирующие инфекции мочевых путей. Рост антибиотикорезистентных уропатогенов. Поиск путей решения проблемы»

С программным докладом на тему: «Современные подходы к ведению рецидивирующих инфекций мочевых путей (РИМП)» выступила д.м.н., профессор **Перепанова Т.С.** Она подчеркнула важность патогенетического подхода у больных с РИМП, так как при неосложненной РИМП основными факторами рецидивов инфекции являются вирулентность возбудителей (уропатогенная кишечная палочка) на фоне несостоятельности мукозального иммунитета, разрушения защитного слоя слизистой оболочки мочевого пузыря из-за частых урогенитальных инфекций или гормональной недостаточности и персистенция возбудителей в поверхностном слое слизистой оболочки мочевого пузыря в виде покоящихся внутриклеточных резервуарах и внутриклеточных бактериальных сообществах. При осложненной РИМП формирование биопленок на слизистых оболочках мочевых путей, катетерах, дренажах, камнях, наличие мультирезистентных микроорганизмов обуславливают частые реци-

дивы инфекции. Здесь главным является устранение предрасполагающего фактора, что требует хирургического лечения или удаления очага инфекции, поддерживающего РИМП (катетеры, дренажи, стенты, камни), а не постоянное лечение антибиотиками. Частые курсы антимикробной терапии приводят к селекции мультирезистентных штаммов микроорганизмов, дисбиозу кишечника и влагалища. Симптомы РИМП часто возвращаются после отмены длительной антибактериальной профилактики, они могут иметь место без бактериурии (по результатам посевов мочи) или, наоборот, может быть асимптоматическая бактериурия на фоне РИМП. Поиск решений приводит к изменениям в уже имеющихся рекомендациях. Так, например, Федеральные российские клинические рекомендации не предлагают длительное лечение антимикробными препаратами в субингибирующих дозах неосложненного рецидивирующего цистита, несмотря на то, что такие рекомендации есть в других странах. Лечение обострений ИМП рекомендуется проводить полными курсовыми дозами антимикробных препаратов. На первое место выходят альтернативные методы лечения в виде иммунотерапии – препарат Уро-Ваксом показал 6-ти месячную эффективность при назначении его в течение 3-х месяцев (по 1 кап. утром), фитотерапии – растительный лекарственный препарат Канефрон эффективен и безопасен для профилактики рецидивов РИМП при 3-х месячном назначении, также эффективны внутрипузырные инстилляции препаратов гиалуроновой кислоты. Бактериофаготерапия позволяет увеличить безрецидивный период и повысить качество жизни пациентов, при этом не вызывая селекции антибиотикоустойчивых мик-роорганизмов. При осложненной РИМП на фоне постоянной нерациональной антибиотикотерапии отмечается быстрый рост

мультирезистентных и панрезистентных микроорганизмов. Во время выступления профессор Перепанова Т.С. несколько раз обратила внимание слушателей на **необходимость скорейшего удаления катетеров и дренажей** как источников инфекции при малейшей клинической возможности, вместо длительного антибактериального лечения синдрома системной воспалительной реакции на фоне инфицированных катетеров и дренажей!


Выступление и.о. ректора Смоленского государственного медицинского университета, директора НИИ антимикробной химиотерапии СГМУ, главного внештатного специалиста по клинической микробиологии и антимикробной резистентности профессора, член-корр. РАН **Козлова Р.С.** было посвящено стратегии предупреждения распространения антимикробной резистентности (АМР) в Российской Федерации. АМР несет в себе биологические и экономические угрозы для всех стран без исключения, снижая эффективность мероприятий по профилактике и лечению инфекционных и паразитарных болезней человека, животных и растений и приводя к увеличению тяжести и длительности течения этих заболеваний. В качестве причин появления и развития антибиотикорезистентности проф. Р.С. Козлов назвал бесконтрольное применение антимикробных препаратов, химических и биологических средств в здравоохранении, сельском хозяйстве и в пищевой промышленности. Эффект от внедрения новых антибиотиков ограничен, на что указывают результаты проведенных за последние 20 лет исследований, которые свидетельствуют о выявлении устойчивости микроорганизмов к новым антибиотикам в течение одного года с момента их внедрения. За последние 10 лет разработка и производство новых антибиотиков заметно снизились, в связи с чем в США и Западной Европе государство ока-

зывает большую поддержку фармпро-изводителям. Это привело к тому, что на последних стадиях клинических испытаний находятся 19 соединений, у которых имеется активность: 10 – в отношении грамположительных возбудителей, 5 – граммотрицательных и 4 соединения широкого спектра действия. Разработка новых антибиотиков обязательно должна сопровождаться поддержкой работ по оптимизации режимов применения антибиотиков, разработке альтернативных средств профилактики и лечения инфекционных заболеваний. Недостаточное внимание к решению этой проблемы может привести к значительному снижению эффективности затрат на проведение антибактериальной терапии, которые в настоящее время составляют в среднем более 30% бюджета медицинских организаций Российской Федерации. Для решения вопроса на государственном уровне 25.09.17 Председателем Правительства РФ Д.А. Медведевым было дано распоряжение об утверждении **Стратегии предупреждения распространения антимикробной резистентности в РФ на период до 2030 года.**

Минздрав РФ в 6-ти месячный срок должен представить план мероприятий по реализации стратегии.

1 этап стратегии (до 2020 года):

- повышение осведомленности населения о рациональном применении противомикробных лекарственных препаратов, их адекватной замене, недопустимости самолечения, а также увеличение охвата пропагандой иммунопрофилактики и здорового образа жизни населения;

- профессиональная переподготовка 20 процентов специалистов, ответственных за назначение противомикробных лекарственных препаратов и применение противомикробных химических и биологических средств, по вопросам предупреждения распространения антимикробной резистентности; 

- повышение выявляемости резистентности к противомикробным препаратам, химическим и биологическим средствам форм возбудителей инфекционных болезней человека, животных и растений, установление базовых показателей, характеризующих распространенность антимикробной резистентности.

II этап (до 2030 года):

- профессиональная переподготовка 100 процентов специалистов, ответственных за назначение противомикробных лекарственных препаратов и применение противомикробных химических и биологических средств, по вопросам предупреждения распространения антимикробной резистентности;

- снижение числа случаев инфекционных заболеваний, связанных с оказанием медицинской помощи, вызванных микроорганизмами с множественной лекарственной устойчивостью.

В докладе *Florian Wagenlehner* (Германия) показано огромное социально-экономическое бремя рецидивирующих инфекций мочевых путей, показан механизм персистенции уропатогенной кишечной палочки в зонтичных клетках поверхностного слоя мочевого пузыря, устойчивость к антибактериальным препаратам кишечной палочки в поверхностном слое уретера. Отмечена клиническая эффективность иммунных препаратов в лечении пациентов с рецидивирующим циститом, заместительная эстрогенотерапия у женщин в постменопаузе с циститами. Дана положительная оценка использования нового антибиотика – цефтолозан/тазобактама при лечении осложненного пиелонефрита.

В докладе *Tommaso Cai* (Италия) изложен новый подход к лечению рецидивирующих ИМП. Лечение антибиотиками убивает микроорганизмы, но не предотвращает рецидив инфекции. Длительное антибактериальное лечение ведет к дисбиозам, селекции резистентных

штаммов. Нельзя не учитывать изменение микроорганизмов (возрастание вирулентности, антибиотикорезистентности), изменение самих пациентов (старение населения, увеличение числа сопутствующих заболеваний), в связи с этим докладчик сделал акцент на фитотерапии РИМП, не лечении асимптоматической бактериурии. При выборе конкретного антибиотика необходимо учитывать не просто его активность в отношении возбудителя, но низкий потенциал в отношении резистентности, а также его фармакокинетические свойства – т.е. создание высокой концентрации в моче.

**Стратегии выбора при коморбидной патологии** рассмотрела в своем докладе д.м.н., профессор Первого МГМУ им. Сеченова, главный клинический фармаколог департамента здравоохранения г. Москвы *Журавлева М.В.* Структуру коморбидной патологии традиционно возглавляют артериальная гипертензия (80,1%), ИБС (78,1%) и болезни мочевой системы (77,7%). По анализу аутопсий, выполненных в период с 2008 по 2012 гг определено, что пик наличия коморбидной патологии наблюдается в возрасте 61-75 лет, в этом возрастном промежутке почти у 40% пациентов имеются 2 болезни, у 26,5% – 3 болезни. Все это заставляет пациентов принимать большое количество лекарственных препаратов (ЛП), и уже известно, что одновременный прием 4-5 препаратов приводит к развитию неблагоприятных побочных реакций в 4,5% случаев. Количество случаев неблагоприятных побочных реакций значительно возрастает при назначении от 10 до 20 ЛП одновременно и достигает 40%.

Факторами риска развития неблагоприятных явлений являются заболевания почек – вследствие замедления выведения препаратов и увеличения концентрации препарата в крови; наличие сопутствующей патологии; полипрагмазия. Одним из редко обсуждаемых не-

благоприятных явлений профессор назвала способность некоторых препаратов:

- индуцировать развитие инфекции *Clostridium difficile* – к ним относятся цефалоспорины III поколения, фторхинолоны, линкосамиды (линкомицин, клиндамицин), противоопухолевые антибиотики (доксорубин), препараты платины (цисплатин), антиметаболиты (5-фторурацил, метотрексат), циклофосфамид;

- вызывать развитие антибиотик-ассоциированной диареи;

- становиться причиной псевдомембранозного колита. В США и Европе летальность от клостридиального колита составляет 6-30%.

Далее профессор подробно остановилась на органоспецифической токсичности, дав подробное описание влияния антимикробных препаратов на ту или иную систему.

В заключение доклада профессор *Журавлева М.В.* рассказала о программе **СКАТ – Стратегии Контроля Антимикробной терапии в Москве**. В более чем в 15 стационарах созданы и внедрены внутренние протоколы эмпирической антибактериальной терапии с учетом стратификации риска пациентов для отделений хирургии, урологии, реанимации и интенсивной терапии, терапии. Пересмотр протоколов осуществляется каждые 6-12 месяцев.

Доклад заведующего кафедрой общей и клинической фармакологии РУДН, заместителя главного врача по терапии ГКБ №24 ДЗ г. Москвы профессора *Зырянова С.К.* был посвящен современным возможностям и перспективам лечения уроинфекций. В список ВОЗ приоритетных возбудителей заболеваний в области создания новых антибиотиков входят 3 категории приоритетности:

1 категория. Критически высокий уровень приоритетности:

- *Acinetobacter baumannii*, устойчивы к карбапенемам,

- *Pseudomonas aeruginosa*, устой-



чивы к карбапенемам,

- *Enterobacteriaceae*, устойчивы к карбапенемам, вырабатывают БЛРС.

2 категория. Высокий уровень приоритетности:

- *Enterococcus faecium*, устойчивы к ванкомицину,

- *Staphylococcus aureus*, устойчивы к метициллину, умеренно чувствительны или устойчивы к ванкомицину,

- *Helicobacter pylori*, устойчивы к кларитромицину,

- *Campylobacter spp.*, устойчивы к фторхинолонам,

- *Salmonellae*, устойчивы к фторхинолонам,

- *Neisseria gonorrhoeae*, устойчивы к цефалоспорином, фторхинолонам.

3 категория. Средний уровень приоритетности:

- *Streptococcus pneumoniae*, не чувствительны к пенициллину,

- *Haemophilus influenzae*, устойчивы к ампициллину,

- *Shigella spp.*, устойчивы к фторхинолонам.

В настоящее время на II и III фазах клинических исследований находятся несколько антибактериальных препаратов для лечения инфекций, вызванных резистентными Грам«-» флорой:

- Карбапенем-ИБЛ (название Имипенем-МК-7655),

- Тетрациклин (Эравациклин (TR-434)),

- Аминогликозид (Плазомицин (ACHN-490)),

- Карбапенем + ИБЛ (Меропенем + RPX7009 (Карбаванс)).

В докладе были представлены новые эффективные комбинации – Цефтолозан/тазобактам, который среди прочих препаратов активен в отношении *Pseudomonas aeruginosa* и *A. baumannii*. Также внушающим большие надежды является режим двойной терапии карбапенемами при лечении инфекций, вызванных КРС-продуцирующими *Klebsiella pneumoniae*. Предшествующая терапия, включавшая колистин, при-

зна неэффективной. Эртапенем с дорипенемом или меропенемом назначались в течение 10-20 дней, и у всех пациентов отмечалось клиническое выздоровление без рецидива.

Невозможно правильно назначить лечение без знания и понимания современных микробиологических методов диагностики. Эту тему рассмотрел в своем докладе зав. лабораторией клинической микробиологии и антимикробной терапии Национального медицинского исследовательского центра сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н.Бакулева Минздрава России д.м.н. **Попов Д.А.** Основным трендом клинической микробиологии в настоящее время можно назвать ускорение получения результатов. Остальные задачи микробиологической лаборатории остаются прежними – исследование материалов от пациентов, помощь лечащим врачам в интерпретации и выборе антибиотикотерапии, расшифровка механизмов резистентности, микробиологический мониторинг, участие в формировании формуляра лекарственных средств, санитарная бактериология. Этиологический диагноз может быть ускорен при использовании молекулярно-генетических методов диагностики (ПЦР, FISH-гибридизация), ПЦР+ESI-ToF MS, MALDI-ToF MS, Real-time PCR. К новым методам «быстрой» микробиологии относят ID – мультиплексная флуоресцентная гибридизация in situ (FISH) и AST – анализ микроскопических изображений, позволяющий отслеживать гибель микробных клеток в присутствии антибиотиков в режиме реального времени. При использовании этих методов результат идентификации возбудителей доступен в среднем через 1-1,5 часа, а результат определения чувствительности к антибиотикам – через 5 часов, причем нижний предел детекции составляет  $10^4$  КОЕ/мл.

В рамках конференции был проведен круглый стол с главными урологами стран СНГ из Респуб-

лики Беларусь, Узбекистана, Киргизии, Казахстана, Молдовы, Туркменистана, Азербайджана, а также из Монголии. На круглом столе обсуждались вопросы антибиотикорезистентности возбудителей урологической инфекции в разных странах, вопросы диагностики и лечения ДГПЖ. Была вынесена резолюция экспертного совета урологов стран СНГ по вопросам подходов к диагностике и лечению ДГПЖ.

Частные вопросы рациональной фармакотерапии рассматривались в течение двух дней по всем областям урологии – мочекаменной болезни, детской урологии, андрологии, урогинекологии. Несомненно, все присутствующие урологи вынесли много полезной информации, которая пригодится как в научной, так и в практической деятельности.

На второй день конференции были проведены школы по андрологии: «Рациональная фармакотерапия андрологических заболеваний» (модераторы д.м.н. Ефремов Е.А., д.м.н, проф. Божедомов В.А., д.м.н., проф. Ахвледиани Н.Д.); по антимикробной профилактике инфекционно-воспалительных осложнений и заболеваний» (д.м.н., проф. Перепанова Т.С., д.м.н., д.м.н., проф. Синякова Л.А.) школа по уродинамическим методам диагностики (д.м.н., проф. Мартов А.Г., д.м.н., проф. Гаджиева З.К.); школа по мочекаменной болезни (д.м.н., проф. Саенко В.С., д.м.н. Константинова О.В., к.м.н. Просянников М.Ю.).

Всем участникам конференции выданы сертификаты, и баллы непрерывного медицинского образования.

На этом конференция завершила свою работу. ■

Отчет подготовлен членами оргкомитета конференции, д.м.н., профессором Перепановой Т.С. и Шадеркиной В.А.

## Портативный анализатор мочи «ЭТТА АМП-01» на тест-полосках

### Экспресс-анализ мочи

- Используется для проведения экспресс-анализа проб мочи
- Построен на современных фотоэлектрических и микропроцессорных технологиях



**Вес: 180 г**

**300 анализов на одном заряде батареи**

**Ресурс: 5000 исследований**

**Гарантия 12 месяцев**

**Беспроводной протокол передачи данных**

**Простота эксплуатации**

**Результат за 1 минуту**

**Бесплатное мобильное приложение**

- Условия применения:  
в медицинских учреждениях, для проведения выездных обследований,  
для частного применения в домашних условиях

### 11 исследуемых параметров



#### ➤ ИССЛЕДУЕМЫЕ ПАРАМЕТРЫ

1. Глюкоза (GLU)
2. Билирубин (BIL)
3. Относительная плотность (SG)
4. pH (PH)
5. Кетоновые тела (KET)
6. Скрытая кровь (BLD)
7. Белок (PRO)
8. Уробилиноген (URO)
9. Нитриты (NIT)
10. Лейкоциты (LEU)
11. Аскорбиновая кислота (VC)





**«Всякая истина рождается как ересь и умирает  
как предрассудок...»**

**Томас Генри Гексли (1825-1895)  
английский ученый**



**Москва 2018**  
**www.esuro.ru**

Журнал «Экспериментальная и клиническая урология»  
включен в обновленный Перечень ВАК от 2015 года.



9 772222 854006