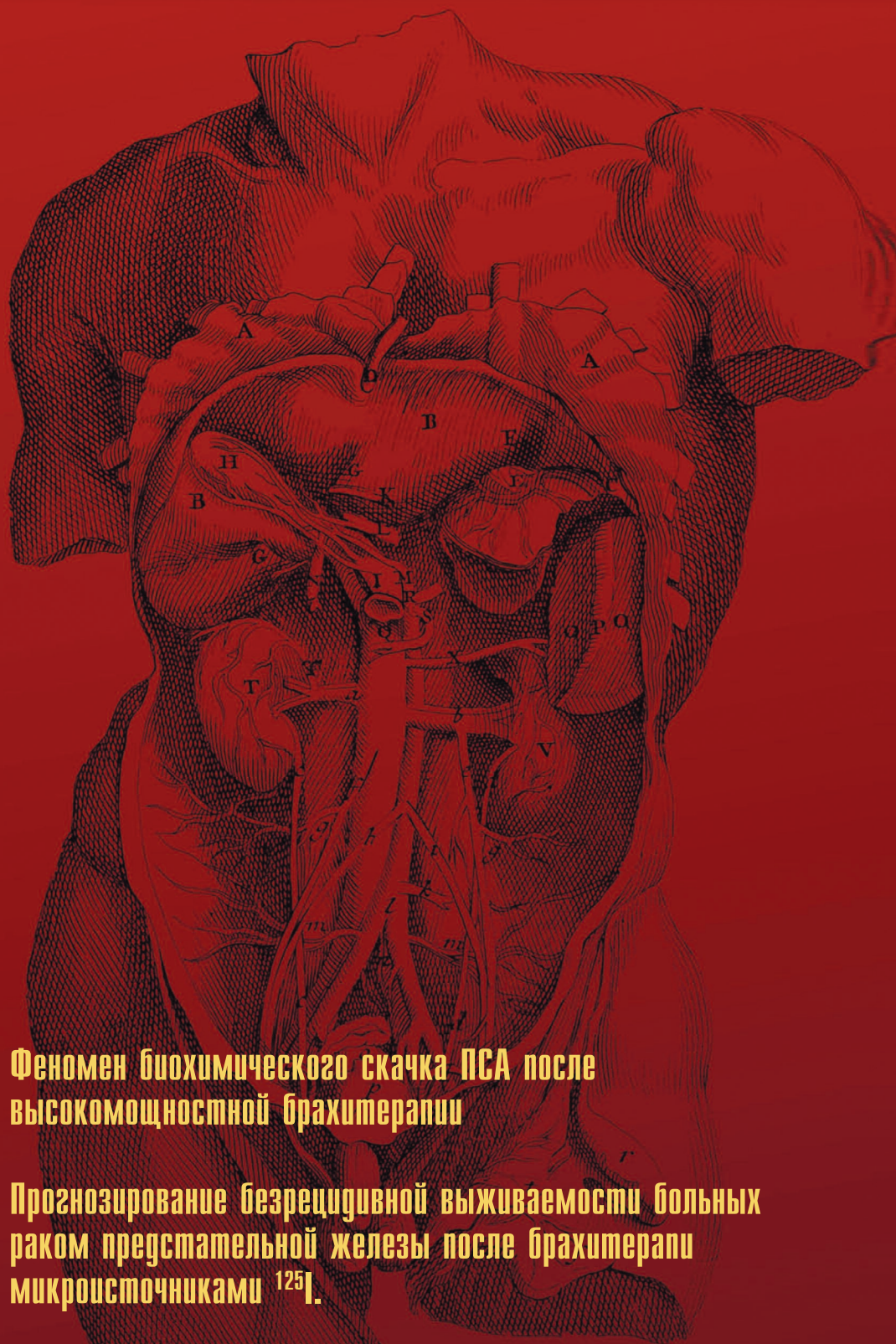


# УРОЛОГИЯ



**Феномен биохимического скачка ПСА после высокоэнергетической брахитерапии**

**Прогнозирование безрецидивной выживаемости больных раком предстательной железы после брахитерапии микроисточниками <sup>125</sup>I.**

**Факторы риска обструктивных осложнений эндоскопического лечения ПМП: мультицентровое исследование**

**Резидуальные камни после ПНЛ: проблемы диагностики и лечения**





Алкоголь  
не влияет  
на концентрацию  
тадалафила\*

9



12



3



6



Победитель в номинации  
«Первый отечественный  
дженерик тадалафила»\*\*

# Тадалафил-СЗ

Лекарственное средство для  
лечения нарушений эрекции

*Столько искушений в течение дня...*

*Всегда готов!*



Формы выпуска: ● 5 мг - №14, 28, 30 ● 20 мг - №1, 2, 4, 8, 10

*Улучшает эрекцию и повышает возможность проведения полноценного полового акта\**

♥ 5 мг - ежедневный прием при урологических проблемах\*

♥ 20 мг - однократный прием\*

\* Из инструкции по медицинскому применению лекарственного препарата Тадалафил-СЗ

\*\* Бренд «Тадалафил-СЗ» по итогам 2018 года является победителем международной фармацевтической премии «Зеленый Крест» в категории «Препарат года», номинация «Первый отечественный дженерик тадалафила»

Отпускается по рецепту. Имеются противопоказания,  
перед применением необходимо проконсультироваться  
со специалистом

Северная  
**ЗВЕЗДА**  
www.ns03.ru

реклама

# ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ И КЛИНИЧЕСКАЯ УРОЛОГИЯ

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКОЕ РЕЦЕНЗИРУЕМОЕ ИЗДАНИЕ

№1 2019

## РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ ЖУРНАЛА

Главный редактор	<b>О.И. Аполихин</b> , д.м.н., профессор, член-корр. РАН
Заместитель главного редактора	<b>А.В. Сивков</b> , к.м.н.
Научный редактор	<b>В.И. Кирпатовский</b> , д.м.н., профессор
Ответственный секретарь	<b>Д.А. Бешлиев</b> , д.м.н.
Редакторы	<b>В.А. Комарова</b> , к.м.н. <b>Н.Г. Москалева</b> , к.м.н. <b>В.А. Шадеркина</b> <b>И.А. Шадеркин</b>

**Б.Я. Алексеев**, д.м.н., профессор  
**И.А. Аполихина**, 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. Катигбов**, 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.  
**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)  
**И.В. Думбрэвяну**, д.м.н., доцент (Республика Молдова)  
**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)  
**Д.М. Ниткин**, д.м.н. (Республика Беларусь)  
**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

*Д.В. Мелик-Гусейнов, Л.А. Ходырева, П.С. Турзин,  
Д.В. Кондратенко, А.С. Гозулов, А. Эмануэль*

Телемедицина: нормативно-правовое обеспечение, реалии и перспективы применения в отечественном здравоохранении ..... 4

## ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ УРОЛОГИЯ

*О.Б. Сумкина, Н.Ю. Костенков, М.О. Белушенко,  
М.В. Лебенштейн-Гумовски*

Опыт практического обучения врачей и студентов эндоурологическим операциям на животных ..... 12

*А.М. Исмаилова, А.В. Макаров, Е.А. Туховская,  
Г.И. Белоус, И.А. Аполихина, А.С. Саидова,  
С.Э. Богородский, И.В. Арутюнян, А.В. Ельчанинов,  
А.В. Лохонина, М.П. Никитина, В.К. Попов,  
И.А. Бичерова, Т.Х. Фатхудинов*

Новый объемобразующий препарат для лечения стрессового недержания мочи на основе частиц поли-ε-капролактона ..... 18

*В.В. Елагин, О.И. Братчиков, М.В. Покровский,  
Д.А. Костина, Т.Г. Покровская*

Коррекция дисфункции эндотелия – перспективное направление терапии ишемического повреждения почки ..... 24

*А.Ю. Цуканов, Н.В. Рудченко, Д.С. Ахметов,  
С.Ф. Алябушев*

Модель варикоза малого таза в хроническом эксперименте. . 28

*А.В. Москалев, А.Г. Огиенко, С.А. Мызь,  
А.А. Огиенко, В.С. Гладких*

Химико-фармацевтическое исследование оригинальных и воспроизведенных препаратов тамсулозина ..... 32

## ОНКОУРОЛОГИЯ

*С.В. Канаев, Р.В. Новиков, С.Н. Новиков,  
Г.И. Гафтон, Н.Д. Ильин, М.Ю. Готовчикова,  
М.М. Гиршович*

Феномен «биохимического скачка простат-специфического антигена» (bounce) после внутритканевой лучевой терапии рака предстательной железы источником высокой мощности дозы в режиме монотерапии. .... 44

*А.В. Корякин, А.В. Сивков, В.Н. Ощепков, Д.А. Роцин,  
Б.Я. Алексеев, О.И. Аполихин, А.Д. Каприн*

Прогнозирование безрецидивной выживаемости больных раком предстательной железы после брахитерапии микроисточниками <sup>125</sup>I ..... 51

## ЭНДОУРОЛОГИЯ

*Д.С. Горелов, Н.К. Гаджиев, Г.Н. Акопян, А.О. Иванов,  
В.Л. Шукин, А.Э. Талышинский, С.Б. Петров*

Резидуальные камни после ПНЛ: проблемы диагностики и лечения (обзор литературы) ..... 57

*А.С. Панферов, С.В. Котов, Р.И. Сафиуллин*

Анализ изменения качества жизни пациентов с двусторонним нефролитиазом после одномоментной и этапной билатеральной мини-перкутанной нефролитотомии ..... 64

# EXPERIMENTAL & CLINICAL UROLOGY

## HEALTHCARE IN UROLOGY

*D.V. Melik-Guseinov, L.A. Khodyreva, P.S. Turzin,  
D.V. Kondratenko, A.S. Gozulov, A. Emanuel*

Telemedicine: regulatory and legal framework, current state and perspectives in domestic healthcare ..... 4

## EXPERIMENTAL UROLOGY

*O.B. Sumkina, N.Yu. Kostenkov, M.O. Belushenko,  
M.V. Lebenstein-Gumovski*

Experience of practical training of doctors and students endourological animal operations ..... 12

*A.M. Ismailova, A.V. Makarov, E.A. Tukhovskaya,  
G.I. Belous, I.A. Apolikhina, A.S. Saidova,  
S.E. Bogorodsky, I.V. Arutyunyan, A.V. Yelchaninov,  
A.V. Lokhonina, M.P. Nikitina, V.K. Popov,  
I.A. Bicherova, T.X. Fatkhudinov*

New volume-forming drug for the treatment of stress urinary incontinence based on poly-ε-caprolactone particles ..... 18

*V.V. Yelagin, O.I. Bratchikov, M.V. Pokrovsky,  
D.A. Kostina, T.G. Pokrovskaya*

The correction of endothelial dysfunction is a promising direction for the therapy of acute kidney injury ..... 24

*A.Yu., Tsukanov, N.B. Rudchenko, D.S. Akhmetov,  
S.F. Alabushev*

Model of pelvic varicose veins in a chronic experiment. .... 28

*A.V. Moskaev, A.G. Ogiyenko, S.A. Myz',  
A.A. Ogiyenko, V.S. Gladkikh*

Chemical-pharmaceutical analysis of original and generic tamsulosin preparations ..... 32

## ONCOUROLOGY

*S.V. Kanaev, R.V. Novikov, S.N. Novikov,  
G.I. Gafton, N.D. Ilyin, M.Yu. Gotovchikova,  
M.M. Girshovich*

Prostate-specific antigen bounce after high-dose rate interstitial radiation therapy as monotherapy for prostate cancer ..... 44

*A.V. Koryakin, A.V. Sivkov, V.N. Oshchepkov, D.A. Roshchin,  
B.Y. Alekseev, O.I. Apolikhin, A.D. Kaprin*

Prediction of biochemical-free survival for patients with prostate cancer after <sup>125</sup>I brachytherapy ..... 51

## ENDOUROLOGY

*D.S. Gorelov, N.K. Gadzhiev, G.N. Akopyan, A.O. Ivanov,  
V.L. Schukin, A.E. Talyshinsky, S.B. Petrov*

Residual stones after PNL: problems of diagnosis and treatments (literature review) ..... 57

*A.S. Panferov, S.V. Kotov, R.I. Safiullin*

Analysis of changes in the quality of life of patients with bilateral nephrolithiasis after simultaneous and staged bilateral mini-percutaneous nephrolithotomy ..... 64

**МОЧЕКАМЕННАЯ БОЛЕЗНЬ**

**М.Ю. Просянников, С.А. Голованов, Н.В. Анохин, О.В. Константинова, А.В. Сивков, О.И. Аполихин**

Изучение проблемы мочекаменной болезни в НИИ урологии: история, настоящее и перспективы (Актовая речь заведующего отделом мочекаменной болезни 21.12.2018)..... 70

**В.А. Шадеркина, И.А. Шадеркин**

Терпены и их применение в клинической практике... 77

**А.Г. Мартов, В.А. Круглов, Ф.Р. Асфандияров, С.В. Выборнов, С.А. Ольховская, Е.Ю. Круглова**

Фитотерапия пациентов с резидуальными конкрементами верхних мочевых путей после литотрипсии..... 82

**АНДРОЛОГИЯ**

**А.А. Капто, А.Г. Колединский**

Эмболизация вен простатического сплетения в лечении веногенной эректильной дисфункции (клинические случаи)... 90

**В.Ю. Старцев, Н.В. Иванов, В.А. Дударев**

Нарушение функции нижних мочевых путей у мужчин с гипогонадизмом и метаболическим синдромом..... 95

**Е.А. Ефремов, С.Ю. Шеховцов, А.О. Бутов, Ю.В. Кастрикин, А.С. Коздоба, Т.И. Гараев**

Влияние варикоцеле на гормональный фон и репродуктивную систему мужчины ..... 102

**С.К. Яровой, Р.А. Хромов**

Экстренная урологическая помощь при травме мошонки и яичка (результаты ретроспективного анализа) ..... 108

**Е.А. Ефремов, Ю.В. Кастрикин, Я.И. Мельник, В.В. Симаков, Т.А. Едоян, А.О. Бутов**

Результаты применения малоинвазивного мошоночного доступа выполнения микрохирургической варикоцелэктомии..... 115

**А.В. Сивков, В.В. Ромих, А.В. Захарченко, Л.Ю. Борисенко, В.В. Пантелеев, О.И. Аполихин**

Коррекция симптомов нарушения мочеиспускания и сексуальных расстройств у пациентов с синдромом хронической тазовой боли: дифференцированный подход..... 120

**ДЕТСКАЯ УРОЛОГИЯ**

**В.В. Сизонов, И.М. Казанцов, А.В. Пирогов, Д.А. Гасанов, Н.Р. Акрамов**

Факторы риска формирования обструктивных осложнений эндоскопического лечения пузырно-мочеточникового рефлюкса с использованием кополимера полиалкоголя полиакрилата..... 128

**ИНФЕКЦИОННО-ВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ**

**Т.С. Перепанова, Д.С. Меринов, А.В. Казаченко, Э.Р. Толордава, Ю.А. Малова**

Профилактика инфекционно-воспалительных осложнений после перкутанной нефролитотрипсии с использованием препарата пиобактериофага ..... 132

**З.А. Кадыров, М.В. Фаниев, И.Б. Сосновский, Н.П. Шевченко**

Профилактика инфекционных осложнений после трансректальной мультифокальной биопсии предстательной железы: оценка эффективности комбинированного противомикробного препарата Комбифлокс® ..... 140

**UROLITHIASIS DISEASE**

**M.Yu. Prosyannikov, S.A. Golovanov, N.V. Anokhin, O.V. Konstantinova, A.V. Sivkov, O.I. Apolikhin**

Study of the problem of urolithiasis in the Scientific-Research Institute of Urology: history, present and prospects (Act of speech of the head of the department of urolithiasis 12/21/2018)..... 70

**V.A. Shaderkina, I.A. Shaderkin**

Terpenes and their application in clinical practice ..... 77

**A.G. Martov, V.A. Kruglov, F.R. Asfandiyarov, S.V. Vybornov, S.A. Olkhovskaya, E.Yu. Kruglov**

Phytotherapy for patients with residual upper urinary tract stones after lithotripsy..... 82

**ANDROLOGY**

**A.A. Kapto, A.G. Koledinsky**

Embolization of the veins of the prostatic plexus in the treatment of venous erectile dysfunction (clinical cases)..... 90

**V.Yu. Startsev, N.V. Ivanov, V.A. Dudarev**

Pathogenesis of the lower urinary tract symptoms in men with hypogonadism and metabolic syndrome..... 95

**E.A. Efremov, S.U. Shekhovtsov, A.O. Butov, Yu.V. Kastrikin, A.S. Kozdoba, T.I. Garaev**

Influence of varicocele on the hormonal background and the reproductive system of men..... 102

**S.K. Yarovoy, R.A. Khromov**

Emergency urological care in case of scrotal and testicular injury (results of a retrospective analysis)..... 108

**E.A. Efremov, Yu.V. Kastrikin, Ya.I. Melnik, V.V. Simakov, T.A. Edoyan, A.O. Butov**

The results of the use of minimally invasive scrotal access to perform microsurgical varicocelectomy..... 115

**A.V. Sivkov, V.V. Romikh, A.V. Zakharchenko, L.Yu. Borisenko, V.V. Panteleev, O.I. Apolikhin**

Differential approach to symptomatic treatment of micturition disorders and sexual dysfunction in patients with chronic pelvic pain syndrome..... 120

**PEDIATRIC UROLOGY**

**V.V. Sizonov, I.M. Kagantsov, A.V. Pirogov, D.A. Hasanov, N.R. Akramov**

Risk factors of obstructive complications after endoscopic treatment for vesicoureteral reflux using polyalcohol-polyacrylate copolymer ..... 128

**URINARY TRACT INFECTION**

**T.S. Perepanova, D.S. Merinov, A.V. Kazachenko, E.R. Tolordava, Yu.A. Malova**

Prevention of infectious and inflammatory complications after percutaneous nephrolithotripsy using the drug pyobacteriophage..... 132

**Z.A. Kadyrov, M.V. Faniev, I.B. Sosnovsky, N.P. Shevchenko**

Prevention of infectious complications after transrectal multifocal prostate biopsy: evaluation the effectiveness of the combined antimicrobial drug Combiflox®..... 140

# Телемедицина: нормативно-правовое обеспечение, реалии и перспективы применения в отечественном здравоохранении

**Д.В. Мелик-Гусейнов<sup>1</sup>, Л.А. Ходырева<sup>1</sup>, П.С. Турзин<sup>1</sup>, Д.В. Кондратенко<sup>2</sup>, А.С. Гозулов<sup>2,3</sup>, А. Эмануэль**

<sup>1</sup> ГБУ г. Москвы «Научно-исследовательский институт организации здравоохранения и медицинского менеджмента Департамента здравоохранения города Москвы»

<sup>2</sup> Некоммерческая организация «Национальная ассоциация здравоохранения»

<sup>3</sup> ГАУЗ г. Москвы «Московский научно-практический центр медицинской реабилитации, восстановительной и спортивной медицины Департамента здравоохранения города Москвы»

## Сведения об авторах:

Мелик-Гусейнов Д.В. – ГБУ г. Москвы «Научно-исследовательский институт организации здравоохранения и медицинского менеджмента Департамента здравоохранения города Москвы»; e-mail: niiozmm@zdrav.mos.ru

Melik-Guseynov D.V. – Moscow State Budgetary Institution "Research Institute for the Organization of Health Care and Medical Management of the Moscow City Health Department"; e-mail: niiozmm@zdrav.mos.ru

Ходырева Л.А. – ГБУ г. Москвы «Научно-исследовательский институт организации здравоохранения и медицинского менеджмента Департамента здравоохранения города Москвы»; e-mail: KhodyrevaLA@zdrav.mos.ru

Khodyreva L.A. – Moscow State Budgetary Institution "Research Institute for the Organization of Health Care and Medical Management of the Moscow City Health Department"; e-mail: KhodyrevaLA@zdrav.mos.ru

Турзин П.С. – ГБУ г. Москвы «Научно-исследовательский институт организации здравоохранения и медицинского менеджмента Департамента здравоохранения города Москвы»; e-mail: TurzinPS@zdrav.mos.ru

Turzin P.S. – Moscow State Budgetary Institution "Research Institute for the Organization of Health Care and Medical Management of the Moscow City Health Department"; e-mail: TurzinPS@zdrav.mos.ru

Кондратенко Д.В. – Некоммерческая организация «Национальная ассоциация здравоохранения»; e-mail: d.kondratenko@rosnac-zdrav.ru

Kondratenko D.V. – Non-profit organization "National Health Association"; e-mail: d.kondratenko@rosnac-zdrav.ru

Гозулов А.С. – Некоммерческая организация «Национальная ассоциация здравоохранения»; ГАУЗ г. Москвы «Московский научно-практический центр медицинской реабилитации, восстановительной и спортивной медицины Департамента здравоохранения города Москвы»; e-mail: agozulov@mail.ru

Gozulov A.S. – Non-profit organization "National Health Association"; Moscow State Autonomous Healthcare Institution «Moscow Scientific and Practical Center for Medical Rehabilitation, Rehabilitation and Sports Medicine of the Moscow City Health Department»; e-mail: agozulov@mail.ru

Эмануэль А. – ГАУЗ г. Москвы «Московский научно-практический центр медицинской реабилитации, восстановительной и спортивной медицины Департамента здравоохранения города Москвы»

Emanuel A. – Moscow State Autonomous Healthcare Institution Moscow «Moscow Scientific and Practical Center for Medical Rehabilitation, Restorative and Sports Medicine of the Moscow City Health Department»

**В** связи с опубликованием в последнее время целого ряда нормативно-правовых актов существенно повысилась активность медицинских организаций по организации оказания медицинской помощи с применением телемедицинских технологий.

Эксперты считают, что в первую очередь телемедицинские технологии в рамках обязательного медицинского страхования будут развиваться там, где медицинская помощь менее доступна – в географически отдаленных районах [1,2]. Наиболее важными направлениями телемедицины можно считать телеконсультации в формате «врач-врач», проводимые для осуществления отобранными пациентам высокотехнологичных методов лечения по полису обязательного медицинского страхования; а также дистанционный мониторинг состояния здоровья пациентов. Появляется возможность предоставить пациентам

консультации высококвалифицированных специалистов, не налагая дополнительных финансовых затрат на пациентов. Такой подход делает медицинскую помощь доступнее, что особенно касается удаленных регионов, и качественнее.

В настоящее время в стране практически во всех крупных лечебно-профилактических учреждениях и ведущих медицинских ВУЗах созданы и функционируют отделы телемедицины [3,4,5,6].

В Москве, например, телемедицинские технологии с успехом применяются в системе организации психиатрической помощи для эффективного взаимодействия врачей больниц, диспансеров, филиалов и других подразделений. Использование телемедицины позволяет специалистам обмениваться необходимой информацией о пациенте в рамках лечебного процесса, оперативно выявлять сложные клинические случаи и организовывать консилиумы – это дает возмож-

ность в короткие сроки определять тактику лечения и маршрутизации пациентов. Благодаря интерактивному диалогу между диспансерной службой и стационарными подразделениями, врачи вырабатывают единую стратегию ведения пациентов при переходе из стационарного звена в амбулаторное [7].

На основе созданных телекоммуникационных сетей возможно успешно осуществлять взаимодействия в системе «врач-врач»:

1. Дистанционные консилиумы (сложные клинические случаи, госпитализация на ВМП и т.д.), профессиональные мероприятия (круглые столы, мастер-классы). В ФГБУ «НИИ урологии и интервенционной радиологии» с 2016 года функционирует разработанная сотрудниками телемедицинская платформа Nethealth.ru для взаимодействия врачей и пациентов, объединяющая непосредственно саму платформу, специальное мобильное приложение и средства видеоконфе-

ренсвязи. В результате 543 телемедицинских консультаций своевременно госпитализированы 100% пациентов, из которых прооперированы – 51,9% [8].

2. Отдельного внимания заслуживает возможность непрерывного профессионального образования медицинских работников в системе дистанционного обучения. Примером такого проекта может служить Портал профессионального образования для урологов, андрологов и онкоурологов UroEdu.ru, успешно функционирующий с 2011 года. С 2011 года по 2017 год дистанционно проведено 44 образовательных тематических курсов для 4524 уникальных слушателей. Преподавательский состав включает 180 преподавателей – 39 профессоров, 27 докторов и 45 кандидатов медицинских наук из Российской Федерации, стран СНГ и Европейского союза [9,10].

Телеконсультации пациентов, телеконсилиумы, семинары, «круглые столы» по обмену опытом, доступ к специализированным медицинским базам данных, распространение методических и учебных материалов, тематические циклы усовершенствования врачей и телелекции, а также непосредственный диалог «врач – пациент», «консультант – врач» и «преподаватель – обучаемый», – все это становится рутинной практикой в научной и практической деятельности врачей.

Телемедицину следует рассматривать как важный и неизбежный инструмент в медицинской практике, обладающий целым рядом преимуществ и существенно повышающий доступность и качество медицинской помощи. К несомненным достоинствам телеконсультаций, относят например, экономию времени, экономию значительных финансовых средств на приближение консультанта к пациенту, приближение квалифицированной медицинской помощи к лечебно-профилактическому учреждению, и непосредственно к больному, возможный консилиумно-диалоговый характер консультации, «эффект присутствия», возможность обсуждать видеозаписи (рентгеновские; ультра-

звуковые; компьютерной, магнитно-ядерной и позитронно-эмиссионной томографии, ЭКГ и другие), возможность присутствия на консультации других медицинских специалистов, ординаторов и аспирантов, что придает телеконсультации учебно-методический и научный характер, а также в целом повышение качества проводимой консультации [11,12].

Безусловно, сегодня уже не нужно никого агитировать за внедрение телемедицинских технологий: из прессы, с экранов телевизоров, из Интернета и из специальной литературы можно получить представление об их эффективности, как при консультировании тяжелых пациентов, так и при проведении образовательных мероприятий для врачей российской глубинки. Однако применению этих технологий должна предшествовать работа по прокладке широкополосных телекоммуникационных каналов к лечебно-профилактическим учреждениям, оснащению этих учреждений терминалами видеоконференцсвязи и дополнительным оборудованием, обучению персонала работе на нем. Эти работы и оборудование требуют вложений финансовых средств и обеспечения обученными кадрами.

Однако, поверхностная оценка телемедицинских проектов как чисто затратных, при более внимательном анализе может быть пересмотрена.

Известно, что медицина вообще и телемедицина в частности не относятся к производственной сфере, поэтому не существует однозначно признанных методик прямого расчета их экономической эффективности [13]. В то же время, рассматривая всех гипотетических участников коммуникационного взаимодействия в процессе осуществления телемедицинских мероприятий, можно выявить положительные экономические составляющие для каждого из них.

**1. Пациент.** Для пациента применение телемедицинских технологий тем эффективнее, чем дальше его место проживания от крупных медицинских центров. Так поездка на консультацию в крупные специализиро-

ванные медицинские центры Москвы с Урала или из Сибири и Дальнего Востока примерно в десятки раз дороже телемедицинской видеоконсультации со специалистами этих центров. При наличии полиса добровольного медицинского страхования, включающего пункт об оплате консультаций в сложных случаях, расходы пациента на телеконсультацию еще меньше.

Своевременность консультации (для удаленных населенных пунктов обеспечиваемая зачастую только средствами телемедицины) в большинстве случаев уменьшает общее время лечения, а для ряда заболеваний предотвращает инвалидизацию или смерть пациента.

Следует отметить, что без применения телемедицинских технологий значительная часть пациентов вообще лишена возможности получить консультации у специалистов нужной квалификации (ввиду ограниченной транспортабельности больного и/или чрезмерной загруженности требуемых специалистов).

**2. Медицинская организация.** Медицинская организация в сложных случаях при ограниченной транспортабельности больного обязано пригласить консультанта (или нескольких консультантов на консилиум) с оплатой не только их рабочего времени, но и их расходов на дорогу и проживание (для консультантов из других населенных пунктов).

Телемедицинская консультация (консилиум) позволяет объединять специалистов из различных лечебно-профилактических учреждений, расположенных на расстояниях в сотни и тысячи километров друг от друга, при этом экономия не только затраты на дорогу и проживание, но и рабочее время консультантов.

Своевременная консультация в большинстве случаев уменьшает общее время лечения, что сокращает период нетрудоспособности пациентов и увеличивает оборачиваемость коечного фонда стационара.

Применение средств телеобучения с использованием видеоконференцсвязи и удаленного доступа

к источникам информации (включая хранилища медицинских изображений) снижает расходы медицинских учреждений на командировки сотрудников с целью повышения квалификации [10].

**3. Консультант.** Поскольку консультанты, как правило, являются медицинскими специалистами высшей квалификации, их рабочее время представляет собой наиболее дефицитный ресурс медицины. В обычных условиях консультанту нередко приходится взаимодействовать непосредственно с пациентом, который не всегда способен четко и последовательно изложить необходимую информацию по собственному заболеванию. Это приводит к непроизводительным потерям времени консультантов.

В случае телемедицинского консультирования конкретный клинический случай представляется консультанту лечащим врачом (в присутствии пациента или без такового), однако объективная информация в унифицированном структурированном виде заранее пересылается консультанту для ознакомления по каналам связи. Благодаря этому, среднее время телеконсультации в 2-3 раза меньше времени очного консультирования (что эквивалентно 2-3-кратному увеличению количества специалистов высшей квалификации).

**4. Страховая медицинская организация.** Если в договоре добровольного медицинского страхования, включен пункт об оплате консультаций в сложных случаях, то компании придется нести расходы на транспортировку пациента и сопровождающего медицинского работника к месту консультирования. В случае не транспортабельности пациента необходима оплата доставки консультанта к пациенту.

Наличие средств телемедицинского консультирования в большинстве случаев многократно снижает такие расходы. Уменьшение длительности заболевания и снижение риска инвалидизации за счет своевремен-

ности консультативной помощи при использовании телемедицинских технологий также снижает размер страховых выплат.

Предполагается, что размер мирового рынка телемедицины к 2021 году составит 44 млрд долларов [14]. По данным Национальной службы здравоохранения Англии перевод лишь 1% очных врачебных консультаций в заочные экономит бюджету порядка 250 млн фунтов в год. В США только предварительное телемедицинское согласование лечебного плана уменьшило перевозки по срочной госпитализации с 2,2 млн до 1,4 млн, что сэкономит порядка 500 млн долларов ежегодно.

В нашей стране появилось профильное СМИ – Телемедицина.ru (<https://telemedicina.ru/news/equip>) и с 2017 года издается «Журнал телемедицины и электронного здравоохранения» [15].

Ведущие медицинские ВУЗы страны объявили о начале подготовки по специальностям сетевого врача. Сетевой врач (врач телемедицины) – это квалифицированный специалист, работающий в системе телемедицины, консультирующий пациентов онлайн с помощью современных средств связи и использующий программное обеспечение телемедицинских систем.

В связи с тем, что телемедицина является междисциплинарным научно-практическим направлением, то создан ряд государственных и общественных организаций (подразделений), объединяющих специалистов различного профиля в области телемедицины:

- Институт телемедицины Первого московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова [16];

- Отдел развития региональной урологии с группой телемедицины НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина – филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России [17];

- Кафедра «Телемедицины и информатизации здравоохранения»

Российского университета дружбы народов;

- Национальная телемедицинская ассоциация.

- Научно-производственное объединение «Национальное телемедицинское агентство»;

- Некоммерческая организация «Национальная ассоциация здравоохранения» и др.

Будущее телемедицины – это создание современной телекоммуникационной обучающей инфраструктуры медицинского ВУЗа позволит организовать общее информационное пространство в сфере непрерывного профессионального образования для большого количества территориально удаленных медицинских специалистов. Дистанционные образовательные технологии на основе современных телекоммуникаций имеют ряд преимуществ перед традиционной системой повышения квалификации врачей [18]:

1) более полное удовлетворение потребностей практического врача в образовательных услугах;

2) обеспечение возможности привлечения в качестве преподавателей и лекторов не только ведущих специалистов одного медицинского ВУЗа, но и других крупных отечественных и зарубежных специалистов;

3) использование интерактивных средств общения с преподавателями и тестирования на научно-практических семинарах для оперативного обмена информацией о новых методах диагностики и лечения;

4) обеспечение практически равного доступа к учебным материалам вне зависимости от месторасположения обучаемых;

7) обеспечение возможности изучения учебных материалов непосредственно на рабочем месте медицинского работника;

8) расширение возможностей подготовки заочных аспирантов;

9) сокращение расходов на обучение (транспортных, командировочных, расходов на проживание во время обучения) и т.д.



## НОРМАТИВНО-ПРАВОВОЕ ОБЕСПЕЧЕНИЕ ТЕЛЕМЕДИЦИНЫ

Современная история развития телемедицины в XXI веке началась с издания в целях координации и оптимизации работ по созданию и использованию телемедицинских технологий в системе охраны здоровья населения Российской Федерации и управления здравоохранением, совершенствования обучения и повышения квалификации медицинских работников и внедрения научных достижений в практику здравоохранения приказа Министерства здравоохранения Российской Федерации и Российской академии наук от 27.08.2001 г. №344/76 «О введении в действие концепции развития телемедицинских технологий в Российской Федерации» [19].

Вопросы телемедицины и информационной политики в области охраны здоровья граждан Российской Федерации являлись предметом парламентских слушаний 22 мая 2002 года [20], а законодательные аспекты внедрения телемедицинских технологий – «круглого стола» Государственной думы Российской Федерации 19 февраля 2009 года [21].

Приказом Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации № 364 от 28 апреля 2011 года «Об утверждении Концепции создания Единой государственной информационной системы в сфере здравоохранения» в п. 9.2. «Совершенствование внедрения информационно-телекоммуникационных технологий в здравоохранении» было определено «Должен быть закреплён статус и механизм проведения телемедицинских консультаций и организации консилиумов, в том числе с использованием мобильных устройств» [22].

Согласно части 1 статьи 36.2 Федерального закона от 21 ноября 2011 года №323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» медицинская помощь с применением телемедицинских технологий организуется и оказывается в порядке, установленном уполномоченным фе-

деральным органом исполнительной власти, а также в соответствии с порядками оказания медицинской помощи и на основе стандартов медицинской помощи [23].

С 1 января 2018 года вступил в действие Федеральный закон о телемедицине от 29 июля 2017 года №242-ФЗ «О внесении изменений в отдельные законодательные акты Российской Федерации по вопросам применения информационных технологий в сфере здравоохранения», которым регламентированы правовые аспекты дистанционного оказания медицинской помощи в рамках дистанционного наблюдения за пациентом и его дистанционного консультирования [24]. Данный Федеральный закон ввел определение термина «телемедицинские технологии». Это – «информационные технологии, обеспечивающие дистанционное взаимодействие медицинских работников между собой, с пациентами и (или) их законными представителями, идентификацию и аутентификацию указанных лиц, документирование совершаемых ими действий при проведении консилиумов, консультаций, дистанционного медицинского наблюдения за состоянием здоровья пациента».

Затем был издан Приказ министерства здравоохранения Российской Федерации №965н от 30 ноября 2017 года «Об утверждении порядка организации и оказания медицинской помощи с применением телемедицинских технологий» [25]. Настоящий Порядок определяет правила применения телемедицинских технологий при организации и оказании медицинскими организациями государственной, муниципальной и частной систем здравоохранения медицинской помощи и включает:

а) порядок организации и оказания медицинской помощи с применением телемедицинских технологий при дистанционном взаимодействии медицинских работников между собой;

б) порядок организации и оказания медицинской помощи с применением телемедицинских технологий при дистанционном взаимодействии меди-

цинских работников с пациентами и (или) их законными представителями.

Наконец, было опубликовано письмо директора Департамента информационных технологий и связи Министерства здравоохранения Российской Федерации Е.Л. Бойко от 9 апреля 2018 г. №18-2/0579 с пояснениями отдельных положений данного приказа [26].

Наряду с этим новые нормативно-правовые акты в области медицины подверглись достаточно широкому обсуждению медицинской и юридической общественности [27,28, 29].

## ЗАДАЧИ ТЕЛЕМЕДИЦИНЫ

Консультации пациента или его законного представителя медицинским работником с применением телемедицинских технологий осуществляются в целях [24]:

1) профилактики, сбора, анализа жалоб пациента и данных анамнеза, оценки эффективности лечебно-диагностических мероприятий, медицинского наблюдения за состоянием здоровья пациента;

2) принятия решения о необходимости проведения очного приема (осмотра, консультации).

При проведении консультаций с применением телемедицинских технологий лечащим врачом может осуществляться коррекция ранее назначенного лечения при условии установления им диагноза и назначения лечения на очном приеме (осмотре, консультации).

Дистанционное наблюдение за состоянием здоровья пациента назначается лечащим врачом после очного приема (осмотра, консультации). Дистанционное наблюдение осуществляется на основании данных о пациенте, зарегистрированных с применением медицинских изделий, предназначенных для мониторинга состояния организма человека, и (или) на основании данных, внесенных в единую государственную информационную систему в сфере здравоохранения, или государственную информационную систему в сфере здравоохранения [25].

субъекта Российской Федерации, или медицинскую информационную систему, или информационные системы...

Применение телемедицинских технологий при оказании медицинской помощи осуществляется с соблюдением требований, установленных законодательством Российской Федерации в области персональных данных, и соблюдением врачебной тайны.

В целях идентификации и аутентификации участников дистанционного взаимодействия при оказании медицинской помощи с применением телемедицинских технологий используется единая система идентификации и аутентификации.

Телемедицинские технологии применяются при организации и оказании медицинской помощи при дистанционном взаимодействии медицинских работников между собой с целью получения [25]:

а) заключения медицинского работника сторонней медицинской организации, привлекаемого для проведения консультации и (или) участия в консилиуме врачей с применением телемедицинских технологий (далее – консультант, врачи – участники консилиума) по вопросам оценки состояния здоровья пациента, уточнения диагноза, определения прогноза и тактики медицинского обследования и лечения, целесообразности перевода в специализированное отделение медицинской организации либо медицинской эвакуации;

б) протокола консилиума врачей по вопросам оценки состояния здоровья пациента, уточнения диагноза, определения прогноза и тактики медицинского обследования и лечения, целесообразности перевода в специализированное отделение медицинской организации либо медицинской эвакуации.

Телемедицинские технологии могут использоваться при оказании следующих видов медицинской помощи [25]:

- первичной медико-санитарной помощи;
- специализированной, в том

числе высокотехнологичной, медицинской помощи;

- скорой, в том числе скорой специализированной, медицинской помощи;
- паллиативной медицинской помощи;
- дистанционный мониторинг.

Медицинская помощь с применением телемедицинских технологий может оказываться в любых условиях: вне медицинской организации, амбулаторно, в дневном стационаре, стационарно. Условия оказания помощи определяются фактическим местонахождением пациента.

Консультации (консилиумы врачей) с применением телемедицинских технологий проводятся:

а) в экстренной форме – при внезапных острых заболеваниях, состояниях, обострении хронических заболеваний, представляющих угрозу жизни больного;

б) в неотложной форме – при внезапных острых заболеваниях, состояниях, обострении хронических заболеваний без явных признаков угрозы жизни больного;

в) в плановой форме – при проведении профилактических мероприятий, при заболеваниях и состояниях, не сопровождающихся угрозой жизни больного, не требующих экстренной и неотложной медицинской помощи, и отсрочка оказания которой на определенное время не повлечет за собой ухудшение состояния больного, угрозу его жизни и здоровью.

Консультации (консилиумы врачей) при оказании медицинской помощи с применением телемедицинских технологий проводятся в режиме реального времени и (или) отложенных консультаций.

### **УСЛОВИЯ ПРИМЕНЕНИЯ ТЕЛЕМЕДИЦИНСКИХ ТЕХНОЛОГИЙ**

Медицинская помощь с применением телемедицинских технологий организуется и оказывается в порядке, установленном уполномоченным федеральным органом исполнительной

власти, а также в соответствии с порядками оказания медицинской помощи и на основе стандартов медицинской помощи [24,25].

Используются следующие варианты оказания медицинской помощи с применением телемедицинских технологий:

- консультации (консилиумы) при дистанционном взаимодействии медицинских работников между собой;
- дистанционное взаимодействие медицинских работников между собой для формирования заключения по результатам диагностических исследований;
- дистанционное взаимодействие медицинских работников с пациентами и (или) их законными представителями;
- дистанционный мониторинг за состоянием здоровья пациента.

Для осуществления дистанционного взаимодействия медицинских работников между собой или дистанционного взаимодействия медицинских работников с пациентами и (или) их законными представителями медицинская организация, медицинский работник которой осуществляет оказание медицинской помощи с применением телемедицинских технологий (далее – консультирующая медицинская организация), обеспечивает необходимое помещение, средства связи и оборудование для проведения консультаций (консилиумов врачей). В случае осуществления консультаций с применением телемедицинских технологий в мобильных условиях, консультирующая медицинская организация обеспечивает мобильные средства связи и оборудование для проведения консультаций.

В целях идентификации и аутентификации участников дистанционного взаимодействия при оказании медицинской помощи с применением телемедицинских технологий используется единая система идентификации и аутентификации.

Консультация с применением телемедицинских технологий считается завершённой после получения запрошившей организацией (пациентом или

его законным представителем) медицинского заключения по результатам консультации или протокола консилиума врачей или предоставления доступа к соответствующим данным и направления уведомления по указанным контактными данными запросившей организации (пациента или его законного представителя).

Консультант (врачи – участники консилиума) несет ответственность за рекомендации, предоставленные по результатам консультации (консилиума врачей) с применением телемедицинских технологий, в пределах данного им медицинского заключения.

Оказание медицинской помощи с применением телемедицинских технологий осуществляется медицинскими работниками, сведения о которых внесены в Федеральный регистр медицинских работников, а также при условии регистрации соответствующих медицинских организаций в Федеральном реестре медицинских организаций Единой государственной информационной системы в сфере здравоохранения.

Медицинские организации оказывают медицинскую помощь с применением телемедицинских технологий с использованием Единой системы, государственной информационной системы в сфере здравоохранения субъекта Российской Федерации, медицинских информационных систем медицинской организации, иных информационных систем, предназначенных для сбора, хранения, обработки и предоставления инфор-

мации, касающейся деятельности медицинских организаций и предоставляемых ими услуг.

### ОГРАНИЧЕНИЯ ПРИМЕНЕНИЯ ТЕЛЕМЕДИЦИНСКИХ ТЕХНОЛОГИЙ

- 1) Нельзя удаленно:
  - проводить первичный осмотр пациента;
  - ставить диагноз.
- 2) Необходимо наличие регистрации медицинской организации в Федеральном реестре медицинских организаций Единой государственной информационной системы в сфере здравоохранения.
- 3) Необходимо занесение медицинских работников, как осуществляющих консультацию, так и запрашивающих ее, в Федеральный регистр медицинских работников (ФГМР), так как к осуществлению консультирования могут привлекаться только действующие сотрудники – медицинские работники консультирующей медицинской организации, сведения о которых внесены в ФГМР.
- 4) Необходимо наличие у:
  - пациента – гражданина, одного из его родителей или иного законного представителя усиленной квалифицированной электронной подписи или простой электронной подписи посредством применения единой системы идентификации и аутентификации (ЕСИА); таким образом, пациенты (и другие лица), не авторизованные в ЕСИА, не смогут воспользоваться дан-

ным способом оказания телемедицинской помощи, что существенно ограничивает круг потенциальных пользователей.

- медицинского работника усиленной квалифицированной электронной подписи и т.д.

В настоящее время некоторые юристы считают, что остаются недостаточно проработанным со стороны государственного законодательства ряд важных вопросов, связанных с ознакомлением и хранением персональных данных, регламентацией использования цифровой подписи и электронной медицинской карты, совместимостью информационных систем и другими аспектами участия в телемедицинском консультировании [30].

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Телемедицина – одно из наиболее интенсивно развивающихся направлений отечественного здравоохранения в условиях цифровизации страны. Следует более активно внедрять телемедицинские технологии на всех этапах оказания медицинской помощи населению России.

В связи с появлением новых нормативно-правовых документов, регламентирующих деятельность медицинских работников с использованием телемедицинских технологий соответствующим специалистам следует провести аудит текущей деятельности по телемедицинскому консультированию на соответствие ее современному законодательству о телемедицине. ■

**Ключевые слова:** телемедицина, нормативно-правовые акты, медицинские организации, медицинские работники, пациенты.

**Key words:** telemedicine, legal acts, medical organizations, medical workers, patients.

#### Резюме:

В статье рассмотрены особенности современного правового поля использования инновационных телемедицинских технологий в системе здравоохранения страны. Показана ситуация с внедрением телемедицины в клиническую практику и образовательный процесс. Определены наиболее приоритетные и эффективные с позиций доказательной медицины и экономики направления применения телемедицинских технологий.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

#### Summary:

#### Telemedicine: regulatory support, realities and prospects for use in domestic health care

D.V. Melik-Guseinov, L.A. Khodyreva, P.S. Turzin, D.V. Kondratenko, A.S. Gozulov, A. Emanuel

The article discusses

Authors declare lack of the possible conflicts of interests.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Владимирский, А.В. Телемедицина: Curatio Sine Tempora et Distantia / А.В. Владимирский. М.: 2016; 663 с.
2. Добруха А. Телемедицина в России: как нас будут лечить по Интернету. URL: <https://www.kp.ru/putevoditel/krasota/telemeditsina/>
3. Багдасаров Г.Г., Плескачев С.А., Гранкина Н.Е., Ванин А.В., Сметанников М.Ю. Перспективы развития телемедицины в ГУ «Южный окружной медицинский центр Минздрава России». Материалы 2 Всероссийского конгресса «Профессия и здоровье». Иркутск: Изд-во «Дельта», 2004. С. 386-388.
4. Леванов В.М., Орлов О.И., Камаев И.А., Перевердцев О.В. От телемедицины к электронному здравоохранению. М., 2012. 400 с.
5. Емельянов А.В., Федоров В.Ф. Оснащение телемедицинского пункта. Кремлевская медицина. *Клинический вестник* 2002;3:87-91.
6. Миронов С.П., Арутюнов А.Т., Егорова И.А., Мкртумян А.М., Турзин П.С. и др. Телемедицинские аспекты послевузовского обучения врачей. Кремлевская медицина. *Клинический вестник* 2011;(1):122-127.
7. Миронов С.П., Эльянин Р.А., Емелин И.В. Практические вопросы телемедицины. М.: ГНИВЦ МЦ УД ПРФ 2000;180 с.
8. Аполихин, О.И. Применение телемедицинской веб-платформы Nethealth.ru как инструмента поддержки клинических решений в урологии / О.И. Аполихин, А.В. Сивков, А.В. Владимирский, И.А. Шадеркин, А.А. Цой, В.А. Шадеркина, Д.А. Войтко, М.Ю. Просянников, М.М. Зеленский. *Экспериментальная и клиническая урология*. 2015;(3):4-10.
9. Российская урология: отчет за 2017 год. Шадеркина В.А./Дайджест урологии №5-2017 г
10. Шадеркин, И.А. Дистанционные технологии как инструмент непрерывного медицинского образования в России / И.А. Шадеркин. *Вестник Российского общества урологов* 2014;(2):7-8.
11. Пивень Д.В. Клиническая и экономическая эффективность телемедицины во фтизиатрии. Материалы «2 Всероссийского конгресса «Профессия и здоровье». Иркутск: Изд-во «Дельта», 2004. С. 391-393.
12. Поляков В.Е. Телемедицина как объективный фактор повышения качества консультативной помощи в педиатрической онкологии и онкогематологии. Материалы научно-практической конференции, посвященной 35-летию Учебно-научного центра Медицинского центра Управления делами Президента Российской Федерации. М., 2003. С. 468-469.
13. Владимирский, А.В. 5 показателей, чтобы оценить эффективность телемедицинской системы / А.В. Владимирский, И.А. Шадеркин. *Здравоохранение* 2017;(3):48-52.
14. Стаценко Н. Что такое телемедицина? RUSBASE. URL: <https://rb.ru/analytics/kto-krainii-k-ortopedu/>
15. Журнал телемедицины и электронного здравоохранения <http://jtelemed.ru/>
16. Кафедра информационных и интернет-технологий Сеченовского университета <https://www.sechenov.ru/univers/structure/institute/institut-tsifrovoy-meditsiny/kafedry-icm/kafit/>
17. Отдел развития региональной урологии с группой телемедицины ФГБУ НИИ урологии и интервенционной радиологии им Н.А. Лопаткина – филиал НМИЦР МЗ РФ <https://uroline.nmicr.ru/klinika-i-otdeleniya/otdel-razvitiya-regionalnoy-urologii/>
18. Глыбочко, П.В. Стратегия развития инновационной системы «Электронные информационные ресурсы» для медицинского образования и вузовской науки / П.В. Глыбочко, А.А. Свистун, В.Н. Николенко, Б.Р. Логинов. *Медицинское образование и ВУЗовская наука* 2013;(1):20-26.
19. Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации и РАМН от 27.08.2001 г. 344/76 «Об утверждении Концепции развития телемедицинских технологий и плана ее реализации».
20. О телемедицине и информационной политике в области охраны здоровья граждан Российской Федерации. Материалы парламентских слушаний. 20 мая 2002 г. М., 2002. 164 с.
21. Заседание «круглого стола» Государственной думы Российской Федерации «Законодательные аспекты внедрения телемедицинских технологий в Российской Федерации» 19 февраля 2009 г. Материалы парламентских слушаний и заседаний «круглого стола» 7 февраля – 13 июня 2009 г. <http://www.ohraa-zdorovia.ru/krug-stol-2009-02-19s.html>.
22. Приказ Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации № 364 от 28 апреля 2011 года «Об утверждении Концепции создания Единой государственной информационной системы в сфере здравоохранения».
23. Федеральный закон от 21 ноября 2011 года №323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации».
24. Федеральный закон от 29.07.2017 N 242-ФЗ «О внесении изменений в отдельные законодательные акты Российской Федерации по вопросам применения информационных технологий в сфере охраны здоровья».
25. Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации №965н от 30 ноября 2017 года «Об утверждении порядка организации и оказания медицинской помощи с применением телемедицинских технологий».
26. Министерство здравоохранения Российской Федерации. Письмо от 9 апреля 2018 г. N 18-2/0579 «О порядке организации и оказания медицинской помощи с применением телемедицинских технологий».
27. Владимирский А.В. Первичная телемедицинская консультация «пациент-врач»: первая систематизация методологии. *Журнал телемедицины и электронного здравоохранения* 2017;(2):0-61.
28. Леванов В.М., Перевердцев О.В., Сергеев Д.В., Никольский А.В. Нормативное обеспечение телемедицины: 20 лет развития. *Журнал телемедицины и электронного здравоохранения* 2017;(3):160-170.
29. Московские врачи внедрили телемедицину в психиатрию. *Московская медицина*. 21 марта 2018 г. URL: <http://mosgorzdrav.ru/ru-RU/news/default/card/1818.html>
30. Утвержден порядок организации и оказания медицинской помощи с использованием телемедицины. 25.01.2018. URL: <https://www.pgplaw.ru/analytics-and-brochures/alerts/approved-the-order-of-organization-of-medical-care-using-telemedicine/>

## REFERENCES (1-30)

1. Vladzimirskij, A.V. Telemedicina: Curatio Sine Tempora et Distantia / A.V. Vladzimirskij. M.: 2016. 663 s. (In Russian)
2. Dobryuha A. Telemedicina v Rossii: kak nas budut lechit' po Internetu. URL: <https://www.kp.ru/putevoditel/krasota/telemeditsina/> (In Russian)
3. Bagdasarov G.G., Pleskachyov S.A., Grankina N.E., Vanin A.V., Smetanikov M.YU. Perspektivy razvitiya telemeditsiny v GU «Yuzhnyj okružnyj meditsinskij centr Minzdrava Rossii» // Materialy 2 Vserossijskogo kongressa «Professiya i zdorov'e». – Irkutsk: Izd-vo «Del'ta», 2004. – S. 386-388 (In Russian)
4. Levanov V.M., Orlov O.I., Kamaev I.A., Pereverdec O.V. Ot telemeditsiny k ehlektronnomu zdavoohraneniyu. – M., 2012. – 400 s (In Russian)
5. Emeľyanov A.V., Fyodorov V.F. Osnashchenie telemeditsinskogo punkta. Kremlyovskaya medicina. *Klinicheskij vestnik*. – 2002. № 3. S.87-91 (In Russian)
6. Mironov S.P., Arutyunov A.T., Egorova I.A., Mkrtyumyan A.M., Turzin P.S. i dr. Telemeditsinskie aspekty poslevuzovskogo obucheniya vrachej. Kremlevskaya medicina. *Klinicheskij vestnik*. – 2011. – №1. – S. 122-127 (In Russian)
7. Mironov S.P., EHl'chyan R.A., Emelin I.V. Prakticheskie voprosy telemeditsiny. – M.: GNIVC MC UD PRF, 2000. – 180 s (In Russian)
8. Apolihin, O.I. Primenenie telemeditsinskoj veb-platfomy Nethealth.ru kak instrumenta podderzhki klinicheskikh reshenij v urologii / O.I. Apolihin, A.V. Sivkov, A.V. Vladzimirskij, I.A. SHaderkin, A.A. Coj, V.A. SHaderkina, D.A. Vojtko, M.YU. Prosyannikov, M.M. Zelenskij. *Ehksperimental'naya i klinicheskaya urologiya*. – 2015. – № 3 – S. 4-10 (In Russian)
9. Rossijskaya urologiya: otchet za 2017 god. SHaderkina V.A./Dajdzhest urologii №5-2017 g (In Russian)
10. SHaderkin, I.A. Distantsionnye tekhnologii kak instrument neperyvnogo meditsinskogo obrazovaniya v Rossii / I.A. SHaderkin // *Vestnik Rossijskogo obshchestva urologov*. 2014;(2):7-8 (In Russian)
11. Piven' D.V. Klinicheskaya i ehkonomicheskaya ehffektivnost' telemeditsiny vo ftiziatrii // Materialy «2 Vserossijskogo kongressa «Professiya i zdorov'e». – Irkutsk: Izd-vo «Del'ta», 2004. S. 391-393. (In Russian)
12. Polyakov V.E. Telemedicina kak ob'ektivnyj faktor povysheniya kachestva konsultativnoj pomoshchi v pediatricheskoj onkologii i onkogematologii. Materialy nauchno-prakticheskoj konferencii, posvyashchyonnoy 35-letiyu Uchebno-nauchnogo centra Meditsinskogo centra Upravleniya delami Prezidenta Rossijskoj Federacii. – M., 2003. – S. 468-469.
13. Vladzimirskij, A.V. 5 pokazatelej, chtoby ocenit' ehffektivnost' telemeditsinskoj sistemy / A.V. Vladzimirskij, I.A. SHaderkin. *Zdravoohranenie* 2017;3:48-52.
14. Stacenko N. CHto takoe telemedicina? RUSBASE. URL: <https://rb.ru/analytics/kto-krainii-k-ortopedu/>
15. Zhurnal telemeditsiny i ehlektronnogo zdavoohraneniya <http://jtelemed.ru/> (In Russian)
16. Kafedra informacionnyh i internet-tekhnologij Sechenovskogo universiteta <https://www.sechenov.ru/univers/structure/institute/institut-tsifrovoy-meditsiny/kafedry-icm/kafit/> (In Russian)
17. Otdel razvitiya regional'noj urologii s gruppoj telemeditsiny FGBU NII urologii i intervencionnoj radiologii im N.A. Lopatkina – filial NMIcR MZ RF <https://uroline.nmicr.ru/klinika-i-otdeleniya/otdel-razvitiya-regionalnoy-urologii/> (In Russian)
18. Glybochko, P.V. Strategiya razvitiya innovacionnoj sistemy «EHlektronnye informacionnye resursy» dlya meditsinskogo obrazovaniya i vuzovskoj nauki / P.V. Glybochko, A.A. Svistunov, V.N. Nikolenko, B.R. Loginov. *Meditsinskoe obrazovanie i VUZovskaya nauka* 2013;1:20-26 (In Russian)
19. Prikaz Ministerstva zdavoohraneniya Rossijskoj Federacii i RAMN ot 27.08.2001 g. 344/76 «Ob utverzhdenii Konceptcii razvitiya telemeditsinskikh tekhnologij i plana ee realizacii» (In Russian)
20. O telemeditsine i informacionnoj politike v oblasti ohrary zdorov'ya grazhdan Rossijskoj Federacii. Materialy parlamentskikh slushanij. 20 maya 2002 g. M., 2002. 164 s. (In Russian)
21. Zasedanie «kruglogo stola» Gosudarstvennoj dumy Rossijskoj Federacii «Zakonodatel'nye aspekty vnedreniya telemeditsinskikh tekhnologij v Rossijskoj Federacii» 19 fevralya 2009 g. Materialy parlamentskikh slushanij i zasedanij «kruglogo stola» 7 fevralya – 13 iyunya 2009 g. <http://www.ohraa-zdorovia.ru/krug-stol-2009-02-19s.html> (In Russian)
22. Prikaz Ministerstva zdavoohraneniya i social'nogo razvitiya Rossijskoj Federacii № 364 ot 28 aprelya 2011 goda «Ob utverzhdenii Konceptcii sozdaniya Ejdnoj gosudarstvennoj informacionnoj sistemy v sfere zdavoohraneniya» (In Russian)
23. Federal'nyj zakon ot 21 noyabrya 2011 goda №323-FZ «Ob osnovah ohrary zdorov'ya grazhdan v Rossijskoj Federacii» (In Russian)
24. Federal'nyj zakon ot 29.07.2017 N 242-FZ «O vnesenii izmenenij v otdel'nye zakonodatel'nye akty Rossijskoj Federacii po voprosam primeneniya informacionnyh tekhnologij v sfere ohrary zdorov'ya» (In Russian)
25. Prikaz Ministerstva zdavoohraneniya Rossijskoj Federacii №965n ot 30 noyabrya 2017 goda «Ob utverzhdenii poryadka organizacii i okazaniya meditsinskoi pomoshchi s primeneniem telemeditsinskikh tekhnologij» (In Russian)
26. Ministerstvo zdavoohraneniya Rossijskoj Federacii. Pis'mo ot 9 aprelya 2018 g. N 18-2/0579 «O poryadke organizacii i okazaniya meditsinskoi pomoshchi s primeneniem telemeditsinskikh tekhnologij».
27. Vladzimirskij A.V. Pervichnaya telemeditsinskaya konsultaciya «pacient-vrach»: pervaya sistematzaciya metodologii. *Zhurnal telemeditsiny i ehlektronnogo zdavoohraneniya* 2017;2:50-61 (In Russian)
28. Levanov V.M., Pereverdec O.V., Sergeev D.V., Nikol'skij A.V. Normativnoe obespechenie telemeditsiny: 20 let razvitiya. *Zhurnal telemeditsiny i ehlektronnogo zdavoohraneniya*. 2017;(3) (5):S 160-170.
29. Moskovskie vrachi vnedrili telemedicinu v psixiatriyu. *Moskovskaya medicina*. 21 marta 2018 g. URL: <http://mosgorzdrav.ru/ru-RU/news/default/card/1818.html> (In Russian)
30. Utverzhden poryadok organizacii i okazaniya meditsinskoi pomoshchi s ispol'zovaniem telemeditsiny. 25.01.2018. URL: <https://www.pgplaw.ru/analytics-and-brochures/alerts/approved-the-order-of-organization-of-medical-care-using-telemedicine/> (In Russian)



## Что такое сервис медицинских услуг



# Net:health



- ✚ **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**



Get it on  
Google play

Available on the  
App Store



### Мы в социальных сетях



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



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

# Опыт практического обучения врачей и студентов эндоурологическим операциям на животных

**О.Б. Сумкина, Н.Ю. Костенков, М.О. Белушенко, М.В. Лебенштейн-Гумовски**

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Ставропольский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Ставрополь, Россия

## Сведения об авторах:

*Сумкина О.Б. – к.м.н, заведующая кафедрой оперативной хирургии и топографической анатомии Ставропольского государственного медицинского университета, заведующая лабораторией экспериментальной хирургии Центра экспериментального моделирования научно-инновационного объединения университета; e-mail: opsurg@sgtmu.ru*

*Сумкина О.Б. – PhD, Head of the Department of Operative Surgery and Topographic Anatomy and Head of the Laboratory of Experimental Surgery of the Center for Experimental Modeling of the University's Scientific and Innovation Association of the Stavropol State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation; e-mail: opsurg@sgtmu.ru*

*Костенков Н.Ю. – студент 6 курса лечебного факультета Ставропольского государственного медицинского университета; e-mail: drkostenkov@rambler.ru*

*Kostenkov N.Yu. – 6th year student of the medical faculty of the Stavropol State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation; e-mail: drkostenkov@rambler.ru*

*Белушенко М.О. – студентка 6 курса педиатрического факультета Ставропольского государственного медицинского университета; e-mail: drbelushenko@rambler.ru*

*Belushenko M.O. – 6th year student of the pediatric faculty of the Stavropol State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation; e-mail: drbelushenko@rambler.ru*

*Лебенштейн-Гумовски М.В. – аспирант кафедры неврологии, нейрохирургии Ставропольского государственного медицинского университета, email: dr.lebenstein.g@gmail.com*

*Lebenstein-Gumovski M.V. – Post-graduate student of the Department of Neurology, Neurosurgery of the Stavropol State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation; email: dr.lebenstein.g@gmail.com*

Экспериментальные операции на животных способствовали крупнейшим достижениям в науке и медицине и широко используются для получения новых знаний фундаментального и прикладного характера [1]. Основоположником экспериментальной хирургии в нашей стране является Н.И. Пирогов. Его труды «Является ли перевязка брюшной аорты при аневризме паховой области легко выполнимым и безопасным вмешательством» (1829) и «Костнопластическое удаление костей голени при вылушении стопы» (1840) представляют собой классические образцы экспериментальных исследований, не утративших своего значения и в наши дни [2].

Отечественная экспериментально-учебная практика получила колоссальное развитие в советские годы, когда под руководством виднейших ученых были созданы основы экспериментального моделирования как для научно-исследовательской, так и для учебной деятельности [3,4]. На текущий момент школа оте-

чественной экспериментально-учебной хирургии пришла в упадок, в период с 1991 по 2010 годы были закрыты и расформированы многие центры экспериментальной хирургии, перестали функционировать учебные операционные на кафедрах оперативной хирургии, госпитальной хирургии [5]. Даже врачи-ординаторы зачастую не имеют возможности отработать практические навыки на животных, как это было раньше. При этом бурное развитие технического прогресса в медицине заставляет возвращаться к экспериментальному оперированию, но уже с применением новых технологий [6]. Особенно это касается самого перспективного малоинвазивного направления в хирургии, в частности эндовидеохирургии [5,7]. Отсутствие навыков работы с новым оборудованием сказывается в дальнейшем не только на качестве выполняемых оперативных вмешательств, но и на крайне медленно развивающемся карьерном росте молодых хирургов, что порождает возникновение дефицита высокоспециализированных, опытных кадров [8,9].

Хотелось бы отметить, что проблема низкой подготовки хирургов-урологов эндоскопического профиля была поднята на ежегодном конгрессе EAU (Европейская ассоциация урологов). F.T. Gabriel Furriel и соавт. провели исследование для оценки участия европейских резидентов-урологов в лапароскопических операциях, их моделей обучения и средств, доступных в отделениях урологии Европы. Проводилась анкетирование, по результатам которого только 23% ответивших отметили свою подготовку как «хорошая» [10]. С мнением зарубежных исследователей соглашаются и российские коллеги.

В ФГБОУ ВО «Ставропольский государственный медицинский университет» Минздрава России работает лаборатория экспериментальной хирургии, где проводятся хирургические эксперименты для исследований различного профиля. С 2017 года произошло ремоделирование лаборатории, в которой по специально адаптированным алгоритмам под руководством хирургов-клиницистов начались обучающие опера-

ции, в том числе и эндоскопические, на свиньях. Все оперативные вмешательства на животных выполняются с соблюдением правил гуманного обращения в соответствии с приказом Министерства здравоохранения СССР от 12.08.1977 № 755 «О мерах по дальнейшему совершенствованию организационных форм работы с использованием экспериментальных животных» и приказом от 27.07.1978 № 701 «О внесении дополнений в приказ Министерства здравоохранения СССР № 755 от 12.08.1977» и в соответствии с Хельсинской декларацией 2000 года.

*Цель:* улучшение практической подготовки врачей, ординаторов, интернов и студентов по эндоурологии.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

При обучении слушателей урологов мы проводим следующие оперативные вмешательства: «Лапароскопическая нефрэктомия» и «Лапароскопическая резекция почки». Разработанный нами алгоритм работы в экспериментальной операционной успешно используется в учебно-экспериментальной практике ФГБОУ ВО «СтГМУ» МЗ РФ. Считается, что использование для лапароскопии мелких животных (крысы, кролики) не целесообразно, использование собак в хирургической практике давно ушло на второй план [11]. Поэтому в большинстве случаев для этого используются экономически менее выгодные, но анатомически, по топографии внутренних органов похожие на человека, карликовые свиньи [12]. В нашем алгоритме используются более дешевые поросята породы «крупная белая» весом 30-35 кг, которые содержатся в условиях вивария. Дальнейшая подготовка животных к операции и проведение наркоза производится по разработанной нами схеме (табл. 1) [2,13]. Далее поросенка поворачивают на бок, противоположный зоне операции, и подкладывают под поясничную область валик. На этом, под-

готовительный этап к операции завершается [14]. Производят двукратную обработку Форисепт – софт колор, оперируемую область обкладывают стерильным бельем, которое подшивают к коже, операционное поле обрабатывают еще раз. Далее производится создание пневмоперитонеума: выполняется небольшой разрез кожи в точке на 1-1,5 см ниже пупка (точка установки лапароскопа), вводится инсуффляционная игла Вереша, проводится капельная проба и формируется пневмоперитонеум 8 мм. рт.

ст. [15,16]. При операции «Лапароскопическая правосторонняя нефрэктомия» производится следующая установка троакаров: троакар А 10 мм – ниже пупка на 3-4 см по срединной линии (у самцов сдвигается латерально на 2-3 см), – в него вводится лапароскоп 10 мм 30°. Троакар В устанавливается по правой линии, аналогичной срединно-ключичной чело- века на 4-5 см выше пупка – в него вводится клипс-апликатор, Г-образный электрод или ножницы для диссекции. Троакар С устанавливается по правой линии, аналогичной

Таблица 1. Протокол проведения анестезиологического пособия поросенку

Подготовительный этап	
За 3 дня до операции в пищу добавлять препарат «Эспумизан Бэби»	20 капель 2-3 раза в день
Переместить животное в бокс, произвести санитарную обработку и ограничить воду и питье	За день до операции
Исключить воду и еду	За 5 часов до операции
Седатировать животное для бритья и создания венозного доступа препаратами: Ксилазин Золазепам	5 мг\кг 4 мг\кг; смесь в холку
Произвести бритье и мытье животного; установить периферический катетер в центральную или латеральную вену уха	
Премедикация	
Произвести введение растворов: Атропина сульфат Анальгин Димедрол Цефтриаксон	0,1% – 0,05% мг\кг 50% – 0,5мл\10 кг 1% 0,5 мл\10кг 500мг\10кг
Наркоз	
<i>Индукция наркоза:</i> Пропофол Установка уретрального катетера; Перевод животного в операционную и фиксация на операционном столе	1% – 2,5 мг\кг
Обеспечение центрального венозного доступа	Венесекция внутренней или наружной яремной вены
<i>Пролонгирование наркоза:</i> Присоединение системы для инфузий с раствором Пропофола  Для потенцирования наркоза – раствор Дроперидола	200,0 0,9% NaCl+ 3,0 1% Пропофола\ 10 кг; Скорость введения 1 кап\сек;  0,25% – 3 мг\кг болюсно, каждые 45 мин.
Проведение трахеостомии	
Введение раствора Пипекурония бромид для миорелаксации	0,2% – 0,05 мг\кг, затем поддержание 0,02 мг\кг каждые 30-45 мин.
Подключение животного к аппарату ИВЛ (РО-2 или ФАЗА – 5)	Vt=250 мл, MV=3500 мл, f= 14 в мин Концентрация O <sub>2</sub> в смеси = 40%
Перед разрезом вводится раствор Трамадола	5% – 2 мг\кг

срединно-ключичной человека на 4-5 см ниже пупка – в него вводится зажим или диссектор (рис. 1) [17,18].

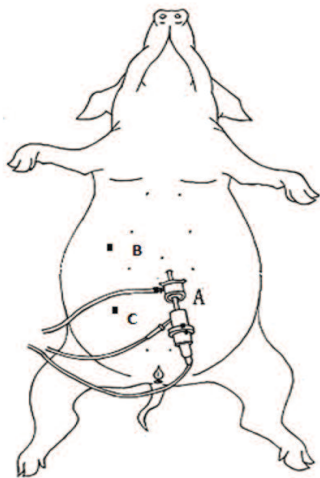


Рис. 1. Расстановка троакаров для лапароскопической нефрэктомии на свинье

На первом этапе операции проводится ревизия органов брюшной полости. Далее визуализируется почка, при этом имеется очень важная особенность организма свиньи – брюшина имеет крайне тонкую структуру, что обеспечивает более легкий процесс выделения органа для начинающего хирурга [19]. Для простоты операции вначале ножницами или электродом выделяется почечная ножка, поочередно клипируются или перевязываются с помощью петли Редера и пересекаются почечная артерия, почечная вена и мочеточник [5,20]. Затем выделяется сама почка. Последним этапом производится эвакуация почки из брюшной полости. Мы производим эту процедуру путем создания дополнительного разреза 5-6 см в правом мезогастринии или чаще всего, путем разрезания почки ножницами и эвакуации ее путем установки расширителя 10-20 мм [19]. Мы считаем, что проведение этого вида удаления почки из брюшной полости так же способствует обучению курсантов элементам базовой лапароскопии [21]. Место нефрэктомии дренируется силиконовым дренажем, производится заключительная ревизия брюшной полости. Выполняется медленная декомпрессия пневмоперитонеума и извлечение троакаров. Проколы ушиваются послойно нитью Vicryl 3/0, на кожу на-

кладывается простой узловый шов капроном 3/0. Рана области центрального венозного катетера ушивается узловыми швами, при этом катетер сохраняется и продолжает функционировать. Накладывают повязки на раны. За 30 минут до окончания операции введение поддерживающих доз Пипекурония бромид и Дроперидола прекращают. После обработки швов раствором Форисепт – софт колор прекращают введение раствора пропофола. Струйно вводят раствор Эуфиллина 2,4% – 0,24 мг/кг и Кофеина-бензоата натрия 10% – 5мг/кг [22]. Прекращают проведение ИВЛ, констатируют наличие самостоятельного дыхания, его адекватность и постоянность. После извлечения трахеостомической трубки рану послойно ушивают, производят ее обработку. Одновременно извлекают венозные катетеры. К этому времени у животного должны проявляться основные рефлекссы – корнеальный, глоточный, ответные реакции на боль. Возможна гиперактивность. Дальнейший уход в условиях стерильного бокса состоит в отогревании животного грелками с теплой водой, предоставлении свободного доступа к воде, а также введении антибиотиков, обработку послеоперационной раны, снятие швов на 7-й-10й день [23].

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Нами была проведена работа по внедрению в практическую подготовку студентов и врачей операций на животных с использованием современного оборудования и препаратов, внедрен в практику собственный протокол предоперационной и хирургической подготовки экспериментальных животных, описаны алгоритмы оперативных вмешательств на почке. Разработанные алгоритмы позволили качественно подготовить животных к операции и показали высокую эффективность и рациональность на всех этапах, а также ценность для учебного и эксперимен-

тального процесса. Использование свиней породы «крупная белая», значительно экономят бюджет, предлагаемые дозировки препаратов для анестезиологического пособия также показали свою экономическую выгоду. Из 20 прооперированных по нашим алгоритмам свиней, всего двум (10%) понадобилось увеличение дозировки ввиду отсутствия адекватного эффекта наркоза. При этом следует отметить полное отсутствие осложнений и летальности, как в интраоперационном, так и в отсроченном послеоперационном периодах. Показательность операции и ценность для отработки мануальных навыков работы с живой тканью также крайне высоки. При обучении студентов и врачей отмечался положительный эффект от операции к операции, тем самым формировалась т.н. кривая обучаемости, т.е. график, отображающий рост качества выполняемой однотипной операции. Качество определялось по времени выполнения, самостоятельности и адекватности решения интраоперационных трудностей (вариантная анатомия элементов почечной ножки, кровотечение, большое количество паранефральной/паравазальной клетчатки, и т.д.), низкой побочной травматизации окружающих тканей (отсутствие лишних, бесцельных манипуляций инструментом в полости), по усвоению пошаговости процесса, а также по конечному результату и отсутствию послеоперационных осложнений.

Такие факторы, как адекватность подготовки животного, надежность анестезиологического пособия, рост качества выполнения манипуляций у обучаемых, экономическая выгода, отсутствие летальности, характеризуют наш опыт внедрения эндоскопических операций в учебный и экспериментальный процесс как положительный. Это позволяет нам рекомендовать его для организации практического экспериментально-учебного процесса.



## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Лапароскопические операции прочно заняли значительное место в современной хирургии. Однако навыки лапароскопических вмешательств отличаются от традиционных открытых операций. Для их освоения необходима специальная подготовка, для чего предложены методики обучения оперативным навыкам на животных, трупах, различных тренажерах и симуляторах. В данное время отсутствует единый стандарт подготовки специалистов, есть много дискуссионных вопросов о сроках обучения, его видах, последовательности обучения и выработки необходимых навыков работы с инстру-

ментами для лапароскопических вмешательств. Методология преподавания основ лапароскопической хирургии требует широкого обсуждения и унификации. Нами на примере наиболее распространенных операций в урологии был описан опыт успешного внедрения учебно-экспериментальной деятельности в повседневную практику ВУЗа.

Выполнение операций на пороосенке породы «крупная белая», является экономически выгодной альтернативой дорогостоящим карликовым свиньям. Протокол хирургической работы предусматривает освоение различных навыков как у студентов, так и врачей – от предоперацион-

ного ведения, выполнения всех наркотизации, применения небольших хирургических манипуляций (венесекции, трахеостомия), до производства хирургической манипуляции с использованием эндовидеохирургического инструментария, и собственно послеоперационного ведения животного, которое также может быть использовано повторно после соответствующего срока реабилитации.

Таким образом, наш опыт внедрения в учебно-экспериментальную практику подобных алгоритмов, позволяет унифицировать хирургическую работу в экспериментальной операционной, предусматривая все этапы ведения операций. ■

**Ключевые слова:** лапароскопия, программа обучения, экспериментальная операция, нефрэктомия.

**Key words:** laparoscopy, training program, experimental operation, nephrectomy.

### Резюме:

В статье отражена основная проблематика современной подготовки врачей и студентов по эндохирургическим операциям. Представлен наш опыт организации экспериментальной и учебной работы с применением операций на животных на базе лаборатории экспериментальной хирургии. Отсутствие адаптированных к современным реалиям протоколов экспериментальных операций, низкий уровень подготовки студентов и врачей по мануальным навыкам в хирургии, в частности лапароскопическим, сделали необходимым разработку программы для устранения этих пробелов. Также удалось представить адаптированные методики анестезиологического пособия и лапароскопических операций на лабораторных животных. Опыт внедрения, разработанной нами программы экспериментальной операции на лабораторной свинье, показан на примере наиболее частой в практике хирургов-эндоскопистов эндохирургической операции – лапароскопической правосторонней нефрэктомии. Предлагаемые в статье алгоритмы, позволяют правильно выполнить все этапы предоперационной подготовки животного, общехирургические манипуляции (трахеостомия, центральный венозный доступ методом венесекции яремной вены), установку лапароскопических портов, описывают режимы инсuffляции, выбор расположения животного на операционном столе, детально знакомят читателя с анестезиологическим пособием, рекомендуемым нами для проведения эксперимента, пошагово излагают суть предлагаемой операции, ее технические тонкости, а также описывают этап послеоперационного ведения прооперированного животного. Таким образом, алгоритм охватывает большой объем информации, являясь прямым руководством, необходимым для практической организации экспериментального процесса.

*Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.*

### Summary:

#### Experience of practical training of doctors and students endourological animal operations

*O.B. Sumkina, N.Yu. Kostenkov, M.O. Belushenko, M.V. Lebenstein-Gumovski*

The article points out the main problems of modern doctors and students' preparation for the endosurgical operations. Our experience was presented to the organization of experimental and educational work with the use of animal surgery, on the basis of the laboratory of experimental surgery. The lack of adapted to modern realities protocols of experimental operations and the low level of doctors and students' preparation for manual skills in surgery, particularly in laparoscopic one, made our program development necessary to solve these problems. Also we were able to present the adapted methodologies for anaesthetic support and laparoscopic surgeries on laboratory animals. The outcome of our experiment on laboratory pig shows us the way of penetration. That was realized on an example of the most frequent in practice of surgeons-endoscopists of endourological operation – laparoscopic right-sided nephrectomy. The algorithms proposed in the article allow to perform correctly all the stages of preoperative preparation of the animal, general surgical procedures (such as tracheostomy, central venous access by venesection of the jugular vein), the installation of laparoscopic ports, describe the modes of insufflation, the choice of the animal location on the operating table, describe everything in detail in anaesthetic support we recommend to carry out the experiment, describing the very core of the experiment step-by-step. Also these algorithms describe the stage of postoperative management of the operated animal.

Thus, the algorithm covers a large amount of information, being a direct guide necessary for the practical organization of the experimental process.

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

## ЛИТЕРАТУРА

1. Гвоздевич В.Д., Козлов А.С., Корнесюк Н.Л., Сысоева Л.Ф., Шаныгин А.А., Алиев Р.Ш., Кязимов В.А. Комплексное использование симуляционных тренажеров в овладении базовыми навыками в оперативной хирургии. Тезисы первого съезда РОСОМЕД «Инновационные обучающие технологии в медицине». М., 2012. С. 33-34.
2. Лопухин Ю.М. Экспериментальная хирургия. М.: 1971. 346 с.
3. Cohen AR, Lohani S, Manjila S, Natsupakpong S, Brown N, Cavusoglu MC. Virtual reality simulation: basic concepts and use in endoscopic neurosurgery training. *Childs Nerv Syst* 2013;29(8):1235-1244. doi: 10.1007/s00381-013-2139-z
4. Fichera A, Prachand V, Kives S, Levine R, Hasson H. Physical Reality simulation for training of laparoscopists in the 21st century. A multispecialty, multi-institutional study. *JLS* 2005;9(2):125-9.
5. Selden NR1, Anderson VC, McCartney S, Origitano TC, Burchiel KJ, Barbaro NM. Society of neurological surgeons boot camp courses: knowledge retention and relevance of hands-on learning after 6 months of postgraduate year 1 training. *J Neurosurg* 2013;119(3):796-802. doi: 10.3171/2013.3.JNS122114
6. Бывальцев В.А., Сороковиков В.А., Белых Е.Г. Микрохирургический тренинг в нейрохирургии. Иркутск: НЦРБХ СО РАМН, 2013. 168 с.
7. Gélinas-Phaneuf N, Choudhury N, Al-Habib AR, Cabral A, Nadeau E, Mora V, et al. Assessing performance in brain tumor resection using a novel virtual reality simulator. *Int J Comput Assist Radiol Surg* 2014;9(1):1-9. doi: 10.1007/s11548-013-0905-8.
8. Belykh E., Byvaltsev V. Off-the-job microsurgical training on the dry models: Siberian experience. URL: [http://www.worldneurosurgery.org/article/S1878-8750\(14\)00082-5/fulltext](http://www.worldneurosurgery.org/article/S1878-8750(14)00082-5/fulltext)
9. Curry M, Malpani A, Li R, Tantilto T, Jog A, Blanco R, et al. Objective assessment in residency-based training for transoral robotic surgery. *Laryngoscope* 2012;122(10):2184-2192. doi: 10.1002/lary.23369
10. Гайворонский А.И., Гайворонский И.В., Чербило В.Ю. Устройство для обучения врачей основам трансназальной трансфеноидальной хирургии. Патент на полезную модель № 93669, от 10.05.2010 г.
11. Kerwin T, Stredney D, Wiet G, Shen HW. Virtual mastoidectomy performance evaluation through multi-volume analysis. *Int J Comput Assist Radiol Surg* 2013;8(1):51-61. doi: 10.1007/s11548-012-0687-4.
12. Жаксалькова Г.А., Жумадилов Д.Ш. Опыт использования виртуального лапароскопического тренажера в учебном процессе. Тезисы первого съезда РОСОМЕД «Инновационные обучающие технологии в медицине». М., 2012.— С. 34-35
13. Yudkowsky R, Luciano C, Banerjee P, Schwartz A, Alaraj A, Lemole GM Jr, et al. Practice on an augmented reality/haptic simulator and library of virtual brains improves residents' ability to perform a ventriculostomy. *Simul Healthc* 2013;8(1):25-31. doi: 10.1097/SIH.0b013e3182662c69.
14. Ezra DG, Aggarwal R, Michaelides M, Okhravi N, Verma S, Benjamin L, et al. Skills acquisition and assessment after a microsurgical skills course for ophthalmology residents. *Ophthalmology* 2009;116(2):257-262. doi: 10.1016/j.ophtha.2008.09.038
15. Галлямов Э.А. Проблема совершенствования и внедрения высоких технологий эндохирургических вмешательств в клиническую практику: дис. ... д-ра. мед. наук. М., 2008. 250 с.
16. Furril FT, Laguna MP, Figueiredo AJ, Nunes PT, Rassweiler JJ. Training of European urology residents in laparoscopy: Results of a pan-European survey. *BJU Int* 2013;112(8):1223-8. doi: 10.1111/bju.12410.
17. Lobel DA, Elder JB, Schirmer CM, Bowyer MW, Rezai AR. A novel craniotomy simulator provides a validated method to enhance education in the management of traumatic brain injury. *Neurosurgery* 2013;73(Suppl 1):57-65. doi: 10.1227/NEU.000000000000116.
18. Rhoton AL. Rhoton's cranial anatomy and surgical approaches. *Lippincott Williams & Wilkins*, 2007. 746 p.
19. Harnof S, Hadani M, Ziv A, Berkenstadt H. Simulation-based interpersonal communication skills training for neurosurgical residents. *Isr Med Assoc J* 2013;15(9):489-92.
20. Faulkner H., Regehr G., Martin J., Reznick R. Validation of an objective structured assessment of technical skill for surgical residents. *Acad Med* 1996;71(12):1363-1365.
21. Шубина Л.Б. Возможности виртуальной клиники для медицинского образования. URL: [http://www.mednet.ru/images/stories/files/materialy\\_konferencii\\_i\\_seminarov/2010/kadry2013/Shubina.pdf](http://www.mednet.ru/images/stories/files/materialy_konferencii_i_seminarov/2010/kadry2013/Shubina.pdf) (дата обращения: 25.04.14)
22. Свистунова А.А., Горшков М.Д. Симуляционное обучение в медицине. М.: Изд-во Первого МГМУ им. И.М.Сеченова, 2013. 288 с.
23. Byvaltsev V, Baradieva P, Rybalko M. The long way. *Childs Nerv Syst* 2009;25(1):1-4.

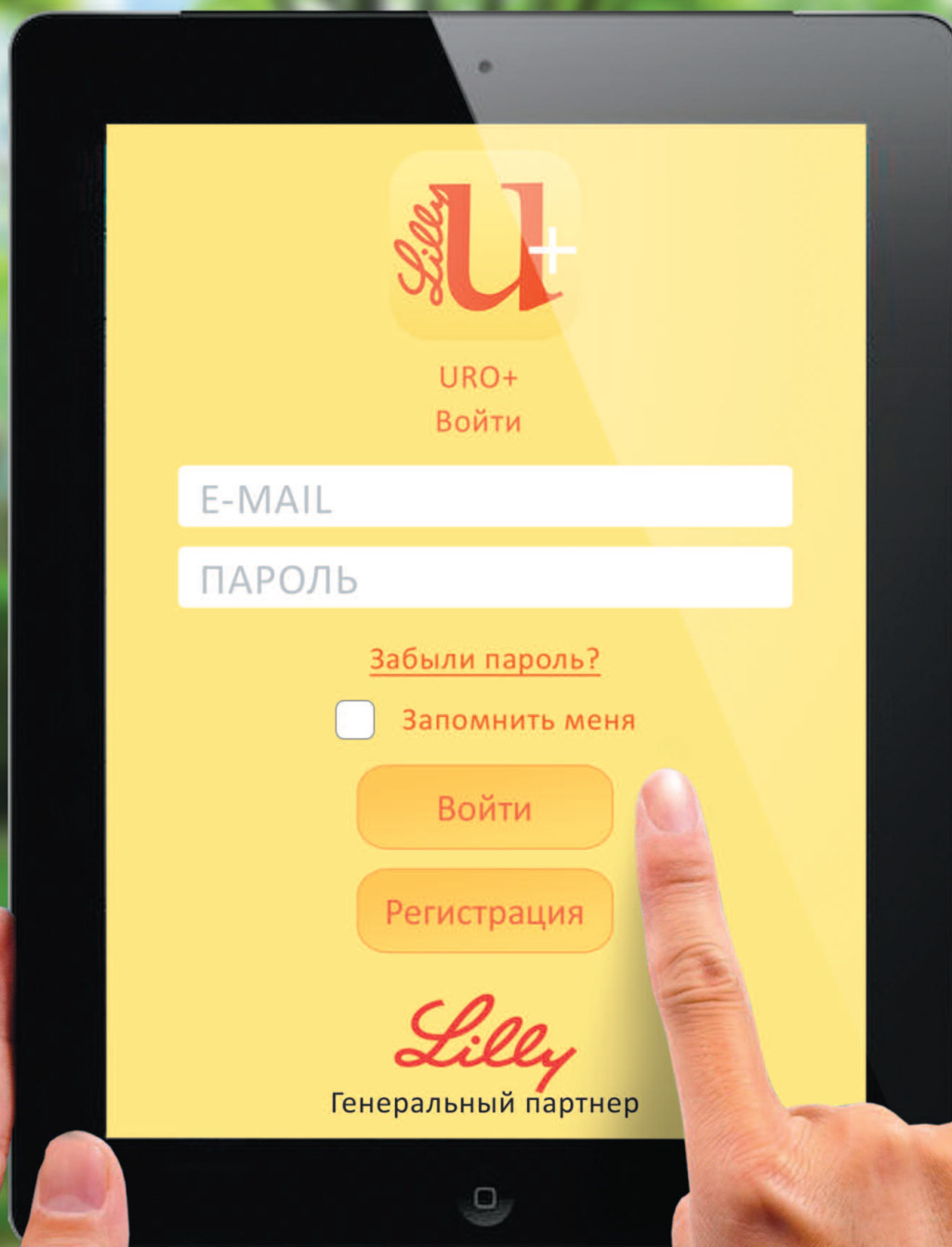
## References [1, 2, 6, 10, 12, 15, 21, 22]

1. Gvozdevich V.D., Kozlov A.S., Kornesyuk N.L., Sysoeva L.F., Shanyigin A.A., Aliev R.Sh., Kyazimov V.A. Kompleksnoe ispolzovanie simulyatsionnykh trenazherov v ovladenii bazovymi navykami v operativnoy hirurgii. [Complex use of simulation simulators in mastering basic skills in operative surgery]. Tезисы первого съезда ROSOMED «Innovatsionnyie obuchayuschie tehnologii v meditsine». М., 2012. P. 33-34. (In Russian)
2. Lopuhin Yu.M. *Ekspierimentalnaya hirurgiya*. [Experimental surgery]. М.: 1971. 346 p. (In Russian)
6. Byvaltsev V.A., Sorokovikov V.A., Belykh E.G. Mikrohirurgicheskiy trening v neyrohrurgii. [Microsurgical training in neurosurgery]. Irkutsk: NTsRVH SO RAMN, 2013. 168 p. (In Russian)
10. Gayvoronkiy A.I., Gayvoronkiy I.V., Cherebillo V.Yu. Ustroystvo dlya obluчениya vrachey osnovam transnazalnoy transsfenoidalnoy hirurgii. [A device for teaching physicians the basics of transnasal transsphenoidal surgery] Patent na poleznuyu model №93669, ot 10.05.2010 g. (In Russian)
12. Zhaksalykova G.A., Zhumadilov D.Sh. Opyit ispolzovaniya virtualnogo laparoskopicheskogo trenazhera v uchebnoy protsesse. [Experience of using a virtual laparoscopic simulator in the educational process] Tезисы первого съезда ROSOMED «Innovatsionnyie obuchayuschie tehnologii v meditsine». М., 2012. P. 34-35. (In Russian)
15. Gallyamov E.A. Problema sovershenstvovaniya i vnedreniya vyisokikh tehnologii endohirurgicheskikh vmeshatelstv v klinicheskuyu praktiku. [The problem of improving and introducing high-tech endosurgical interventions into clinical practice]. *Dr. Med. Sci.* [dissertation]. М., 2008. 250 p. (In Russian)
21. Shubina L.B. Vozmozhnosti virtualnoy kliniki dlya meditsinskogo obrazovaniya. URL: [http://www.mednet.ru/images/stories/files/materialy\\_konferencii\\_i\\_seminarov/2010/kadry2013/Shubina.pdf](http://www.mednet.ru/images/stories/files/materialy_konferencii_i_seminarov/2010/kadry2013/Shubina.pdf) (data obrascheniya: 25.04.14) (In Russian)
22. Svistunov A.A., Gorshkov M.D. Simulyatsionnoe obuchenie v meditsine. [Simulation training in medicine]. М.: Izd-vo Pervogo MGМУ im. I.M.Sechenova, 2013. 288 p. (In Russian)



## Мобильное приложение для урологов

*Всегда в курсе всех  
урологических новостей!*



App Store



Google play

# Новый объемобразующий препарат для лечения стрессового недержания мочи на основе частиц поли-ε-капролактона

**А.М. Исмаилова<sup>4</sup>, А.В. Макаров<sup>1,3</sup>, Е.А. Туховская<sup>4</sup>, Г.И. Белоус<sup>4</sup>, И.А. Аполихина<sup>1</sup>, А.С. Саидова<sup>1</sup>, С.Э. Богородский<sup>5</sup>, И.В. Арутюнян<sup>1,2</sup>, А.В. Ельчанинов<sup>1,2</sup>, А.В. Лохонина<sup>1,2</sup>, М.П. Никитина<sup>2</sup>, В.К. Попов<sup>5</sup>, И.А. Бичерова<sup>3</sup>, Т.Х. Фатхудинов<sup>1,2</sup>**

<sup>1</sup> ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России

<sup>2</sup> ФГБНУ Научно-исследовательский институт морфологии человека

<sup>3</sup> ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России

<sup>4</sup> ФАНО РАН ФГБУН филиал института биоорганической химии им. академиков М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова Российской академии наук (ФИБХ РАН)

<sup>5</sup> ИФТ РАН, ФНИЦ «Кристаллография и фотоника» РАН, Россия

## Сведения об авторах:

Исмаилова А.М. – младший научный сотрудник, ФАНО РАН ФГБУН филиал института биоорганической химии им. академиков М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова Российской академии наук (ФИБХ РАН); e-mail: ismailowa.a.m@yandex.ru ORCID: 0000-0003-33162-0141

Ismailova A.M. – assistant scientist of the Branch of the M.M. Shemyakin Yu.A. Ovchinnikov Institute of Bioorganic Chemistry of the Russian Academy of Sciences; e-mail: ismailowa.a.m@yandex.ru ORCID: 0000-0003-33162-0141

Макаров А.В. – к.м.н., старший научный сотрудник ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России, доцент ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России; e-mail: anvitmak@yandex.ru ORCID: 0000-0003-2133-2293

Makarov A.V. – PhD, Senior Researcher of the National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology named after Academician V.I. Kulakov of Ministry of Healthcare of Russian Federation and assistant professor of Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Healthcare of Russian Federation; e-mail: anvitmak@yandex.ru ORCID: 0000-0003-2133-2293

Туховская Е.А. – канд. фарм. наук, научный сотрудник ФАНО РАН ФГБУН филиал института биоорганической химии им. академиков М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова Российской академии наук (ФИБХ РАН); e-mail: tukhovskaya@bibch.ru ORCID: 0000-0001-6174-4052

Tukhovskaya E.A. – PhD, scientist of the Branch of the M.M. Shemyakin Yu.A. Ovchinnikov Institute of Bioorganic Chemistry of the Russian Academy of Sciences, e-mail: tukhovskaya@bibch.ru ORCID: 0000-0001-6174-4052

Белоус Г.И. – младший научный сотрудник ФАНО РАН ФГБУН филиал института биоорганической химии им. академиков М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова Российской академии наук (ФИБХ РАН); e-mail: egor-belous91@yandex.ru

Belous G.I. – assistant scientist of the Branch of the M.M. Shemyakin Yu.A. Ovchinnikov Institute of Bioorganic Chemistry of the Russian Academy of Sciences; e-mail: egor-belous91@yandex.ru

Аполихина И.А. – д.м.н., руководитель отделения эстетической гинекологии и реабилитации ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России; e-mail: apolikhina@inbox.ru

Apolikhina I.A. – Dr. Sc., Head of the Department of Aesthetic Gynecology and Rehabilitation of the National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology named after Academician Kulakov V.I. of Ministry of Healthcare of Russian Federation; e-mail: apolikhina@inbox.ru

Саидова А.С. – к.м.н., акушер-гинеколог отделения эстетической гинекологии и реабилитации ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России; e-mail: aseкова14@yandex.ru ORCID: 0000-0003-3473-3109

Saidova A.S. – Ph.D., obstetrician-gynecologist of the Department of Aesthetic Gynecology and Rehabilitation of the National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology named after Academician V.I. Kulakov of Ministry of Healthcare of Russian Federation, e-mail: aseкова14@yandex.ru ORCID: 0000-0003-3473-3109

Богородский С.Э. – научный сотрудник ИФТ РАН, ФНИЦ "Кристаллография и фотоника" РАН, Россия, E-mail: bogens2@email.ru

Bogorodsky S.E. – Researcher of the Federal Scientific Research Centre "Crystallography and Photonics" of Russian Academy of Sciences, e-mail: bogens2@email.ru

Арутюнян И.В. – к.б.н., старший научный сотрудник ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России и ФГБНУ Научно-исследовательский институт морфологии человека, e-mail: labrosta@yandex.ru ORCID: 0000-0002-4344-8943

Arutyunyan I.V. – PhD, senior researcher of the National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology named after Academician V.I. Kulakov of Ministry of Healthcare of Russian Federation and Research Institute of Human Morphology, e-mail: labrosta@yandex.ru ORCID: 0000-0002-4344-8943

Ельчанинов А.В. – д.м.н., старший научный сотрудник ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России и ФГБНУ Научно-исследовательский институт морфологии человека, e-mail: elchandreya@yandex.ru ORCID: 0000-0002-2392-4439

Elchaninov A.V. – Dr. Sc., senior researcher of the National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology named after Academician V.I. Kulakov of Ministry of Healthcare of Russian Federation and Research Institute of Human Morphology, e-mail: elchandreya@yandex.ru ORCID: 0000-0002-2392-4439

Лохонина А.В. – м.н.с. ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России, ФГБНУ Научно-исследовательский институт морфологии человека, e-mail: nastya.serbsky@gmail.com ORCID: 0000-0001-8077-2307

Lokhonina A.V. – assistant scientist of the National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology named after Academician V.I. Kulakov of Ministry of Healthcare of Russian Federation and Research Institute of Human Morphology, e-mail: nastya.serbsky@gmail.com ORCID: 0000-0001-8077-2307

Никитина М.П. – научный сотрудник ФГБНУ Научно-исследовательский институт морфологии человека, e-mail: mary.krutikova@gmail.com

Nikitina M.P. – researcher of Research Institute of Human Morphology, e-mail: mary.krutikova@gmail.com

Попов В.К. – д.ф.м.н., заведующий лабораторией ИФТ РАН, ФНИЦ "Кристаллография и фотоника" РАН, e-mail: popov@laser.ru ORCID: 0000-0002-9305-6964

Popov V.K. – Dr. Sc., head of the laboratory of Federal Scientific Research Centre "Crystallography and Photonics" of Russian Academy of Sciences, e-mail: popov@laser.ru ORCID: 0000-0002-9305-6964

Бичерова И.А. – к.б.н., доцент ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, e-mail: norav1@yandex.ru

Bicherova I.A. – PhD, assistant professor of Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Healthcare of Russian Federation, e-mail: norav1@yandex.ru

Фатхудинов Т.Х. – д.м.н., зав. лабораторией ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России, ФГБНУ Научно-исследовательский институт морфологии человека, e-mail: fatkhudinov@gmail.com ORCID: 0000-0002-6498-5764

Fatkhudinov T.Kh. – Dr. Sc., head of the laboratory of National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology named after Academician V.I. Kulakov of Ministry of Healthcare of Russian Federation and Research Institute of Human Morphology, e-mail: fatkhudinov@gmail.com ORCID: 0000-0002-6498-5764

Стрессовое недержание мочи (СНМ) у женщин является актуальной проблемой урогинекологии, не угрожающей жизни пациенток, но ощутимо ухудшающей ее качество, зачастую приводящей к социальной дезадаптации [1,2]. По данным эпидемиологических исследований, распространен-

ность недержания мочи у женщин весьма значительна: до 25% молодых женщин, от 44 до 57% женщин в постменопаузе и до 75% женщин старшей возрастной группы испытывают проблемы с удержанием мочи [3]. Патология СНМ сложна: оно может быть связано с анатомическими нарушениями в области уретры (гипермобильность) или на-

рушениями функции сфинктера уретры, связанными с потерей эластичности и нарушениями смыкания (недостаточность сфинктера уретры). Несмотря на значительное количество существующих в настоящий момент терапевтических и хирургических методов лечения, постоянно ведутся исследования по их модификации и поиску новых [4-7].

Перспективным хирургическим подходом, способным обеспечить эффективное лечение и снизить частоту интра- и постоперационных осложнений, является введение объемообразующих средств в подслизистый слой уретры [2,8], создающих в области трансплантации дополнительный объем соединительной ткани (дополнительный неконтролируемый сфинктер) и направленных на создание градиентного давления между мочевым пузырем и уретрой [9]. На сегодняшний день существуют десятки разнообразных объемообразующих средств, однако их общим недостатком является короткая продолжительность терапевтического эффекта за счет довольно быстрой биодеградации (около 12 месяцев) и высокая цена на фармакологическом рынке.

В качестве объемообразующих средств в клинике используются биорезорбируемые синтетические материалы на основе полимеров и сополимеров молочной и гликолевой кислот, а также алифатических полиэфиров [10]. Биодеградация этих материалов в организме человека может проходить в течение довольно длительного времени трех и более лет и их конечными продуктами являются водорастворимые и нетоксичные продукты нормального метаболизма, которые либо выводятся из организма естественным путем, либо претерпевают дальнейшую цепочку химических превращений вплоть до углекислого газа и воды [11].

Сверхкритическая флюидная (СКФ) обработка алифатических полиэфиров с помощью диоксида углерода позволяет модифицировать структуру как поверхности, так и внутреннего объема полимерного материала с одновременным удалением из него растворимых в сверхкритическом диоксиде углерода (ск- $\text{CO}_2$ ) токсичных компонентов (низкомолекулярные олигомеры, технологические примеси и др.). Это дает возможность формирования более эффективных препаратов для лечения СНМ по сравнению с существующими объемообразующими трансплантатами, как

за счет их более продолжительной биодеградации в организме, так и за счет их повышенной биосовместимости.

Рассмотрев различные варианты микроносителей на основе алифатических полиэфиров, нами были выбраны частицы поли- $\epsilon$ -капролактона (ПКЛ), как наиболее подходящие, на наш взгляд, структуры для решения поставленной задачи [12]. В ходе наших предыдущих исследований показано, что они характеризуются оптимальной, морфологией, стабильностью, не обладает цитотоксическим эффектом, а также имеют выраженные адгезивные свойства [13].

Целью данной работы является изучение эффективности нового объемообразующего средства на основе поли- $\epsilon$ -капролактона в сравнении с зарегистрированным препаратом SUI Urodex® на модели стрессового недержания мочи у самок крыс SD.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

### Получение частиц ПКЛ

В качестве биорезорбируемого полимера для формирования объемообразующих частиц мы использовали низкомолекулярный поли- $\epsilon$ -капролактон ("SIGMA-ALDRICH" № 440752,  $M_w \approx 14000$ ). Для его СКФ пластификации в наших экспериментах применялся диоксид углерода (ОСЧ, ГОСТ 8050-85) производства Балашихинского кислородного завода (г. Балашиха, Московская обл.) без какой-либо дополнительной очистки.

Для формирования частиц ПКЛ использовалась оригинальная (разработанная и изготовленная в ФНИЦ

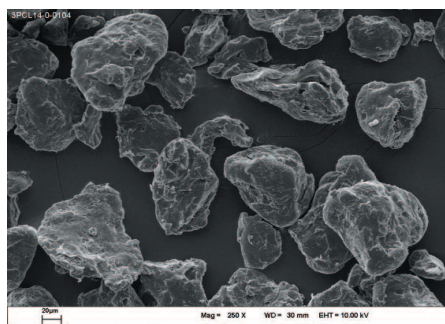


Рис. 1. Микрофотография частиц ПКЛ полученных методом СКФ пластификации с последующим криоизмельчением

"Кристаллография и фотоника" РАН) установка для получения мелкодисперсных полимерных порошков методом СКФ пластификации с последующим криоизмельчением.

На рисунке 1 представлено характерное изображение сканирующей электронной микроскопии частиц ПКЛ со средним размером порядка 100 мкм.

### Экспериментальные группы

В эксперименте использовали самок крыс Sprague Dawley 190-220 г. Животные были разделены на три группы: 1 группа – контрольная, получавшая в качестве лечения физиологических растворов, 2 группа (сравнения) – Urodex, получавшая в качестве лечения зарегистрированный имплантант SUI Urodex®, 3 группа – Поликапролактон, получавшая в качестве лечения новое объемообразующее средство Поликапролактон. В каждой группе было по 10 животных.

### Моделирование СНМ

В качестве модели СНМ была выбрана методика, основанная на повреждении полового (срамного) нерва (nervus pudendus) с помощью электрокоагулятора [14]. Перед операцией животных наркотизировали смесью Золетил® 100 и Рометар в объеме 200 и 600 мкл/кг соответственно, путем внутримышечного введения. Далее у этого животного удаляли шерсть в области живота (около 3  $\text{cm}^2$ ), смачивали участок кожи и помещали животное на специальную пластину, обеспечивающую увеличение электропроводности при использовании ножа коагулятора. В эксперименте использовался электрохирургический коагулятор «Surtron 120» (производитель LED SpA, Италия). В ходе операции доступ к половому нерву осуществляли с двух сторон, делая надрезы над большой ягодичной мышцей, препарировали ягодичную мышцу до подвздошно-крестцовой ямки, обеспечивая доступ к нервным отросткам, отходящим от седалищного нерва. Затем вводили нож коагулятора в рану на задней поверхности туловища в подвздошно-крестцовую ямку при мощности 50 ЕД, ■

коагулировали в течение 3-5 секунд нервные окончания, выходящие из позвоночного столба, среди которых находится и половой нерв.

После выполнения всех хирургических процедур раны ушивали с использованием стерильных самораспускающихся хирургических ниток и вводили антибиотик Байтрил внутримышечно в объеме 0,1 мл.

#### Измерение уродинамического показателя LPP

Перед моделированием СНМ, через 7 дней (перед введением веществ), через 14 и 28 дней после моделирования СНМ у животных регистрировали LPP (leak point pressure – давление вытекания первой капли мочи) – уродинамический показатель демонстрирующий эффективность работы сфинктера. Этот параметр является объективным показателем наличия СНМ. Регистрация данного параметра осуществлялась с помощью датчика давления (MLT0670, ADInstruments, США), системы регистрации давления PowerLab PL3504 и мостикового усилителя FE224 (ADInstruments, США). Единицами измерения являются мм. рт. ст.

Для процедуры измерения LPP животных предварительно наркотизировали описанным выше способом. Далее выполняли катетеризацию мочевого пузыря через уретру с использованием полиэтиленового катетера PE 50. Объем мочевого пузыря измеряли как максимальный объем воды, вводимый в мочевой пузырь, при котором происходила утечка мочи через уретру. Данный показатель необходим для определения объема жидкости, вводимой в мочевой пузырь при измерении LPP, что соответствует половине от полного объема. LPP измеряли следующим образом: в мочевой пузырь вводили половину емкости мочевого пузыря, а затем осторожно надавливали на переднюю брюшную стенку. Регистрировали давление, которое было достигнуто при появлении первой капли мочи в устье уретры. Проводили последовательно 5 измерений LPP.

#### Введение объемобразующих препаратов в стенку уретры

Через 7 дней после выполнения операции по моделированию СНМ животным проводили введение исследуемых препаратов в стенку уретры. Предварительно животных наркотизировали. Для доступа к уретре осуществляли срединную лапаротомию в нижней трети живота, раздвигали абдоминальные мышцы и жир, вскрывали брюшину. Затем осторожно с помощью пинцета подтягивали мочевой пузырь вверх чтобы получить доступ к верхней трети уретры, тупым способом освобождали среднюю треть уретры. После осуществлялось введение исследуемых веществ (физиологический раствор, SUI Urodex® или Поликапролактон) через иглу G27 в стенку уретры с обеих сторон в 6 точек, т.е. на трех уровнях, в объеме 10-20 мкл на точку.

Перед введением трансплантата, их исходные вещества разводили стерильным физиологическим раствором в соотношении 6/1 (300 мкл SUI Urodex® или Поликапролактона разбавляли 50 мкл физраствора).

#### Вывод животных из эксперимента

Экспериментальные животные подверглись эвтаназии в CO<sub>2</sub>-камере сразу после завершения эксперимента (28 день эксперимента).

#### Гистологический морфометрический анализ уретры

У всех животных после эвтаназии извлекали уретру и фиксировали в 4% растворе формалина, обезвоживали, затем готовили парафиновые блоки и делали серийные поперечные срезы толщиной 4-6 мкм на 15 уровнях от дистального конца уретры до шейки мочевого пузыря. Анализировали толщину слизистого слоя и просвет уретры, как описано ранее [15]. Препараты окрашивали гематоксилином и эозином. Для обсчета просвета уретры выделяли область препарата, взятую из верхней трети уретры, куда осуществляли введение исследуемых препаратов или физраствора. Эти препараты сканировали при увеличении x35. Обсчет гистологических срезов

проводился с помощью программы «Adobe Photoshop CS5». Измерялась площадь просвета уретры инструментом «Magic Wand», а также толщина слизистой оболочки с помощью «Ruler Tool» – выводилось среднее значение из пяти замеров на срезе.

#### Статистический анализ данных

Для всех количественных данных была применена описательная статистика: считали среднее значение и стандартное отклонение. Для определения достоверности межгрупповых различий данные статистически обрабатывали с использованием программного обеспечения Statistica 7.1. Группы сравнивали между собой в каждой временной точке эксперимента. Применялся непараметрический метод Kruskal Wallis. Различия между группами считали статистически значимыми при  $p \leq 0,05$ .

## РЕЗУЛЬТАТЫ

После обработки полученных данных в программном обеспечении Microsoft Office Excel 2007 и Statistica 7.1 были получены следующие результаты.

По результатам оценки показателя LPP было показано, что после выполнения операции по моделированию СНМ давление в мочевом пузыре, необходимое для истечения первой капли мочи из устья уретры, резко снижается. На рисунке 2 представлена гистограмма, на которой

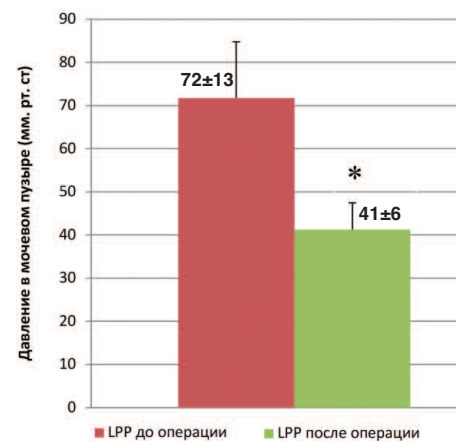


Рис. 2. Изменение значений LPP до и после операции  
\*  $p \leq 0,05$  относительно группы «До операции» согласно непараметрическому тесту Kruskal Wallis.

приведены значения LPP (давление в мочевом пузыре), полученные до и после (спустя 7 дней) выполнения двусторонней электрокоагуляции полового нерва (моделирования СНМ).

Спустя 7 дней после введения тестируемых веществ в стенку уретры наблюдалось достоверное повышение значений LPP, как для животных, получавших Поликапролактон, так и для животных, получавших SUI Urodex®. Значения LPP выросли практически до исходных (до операции) и были достоверно выше значений в контрольной группе (рис. 3).

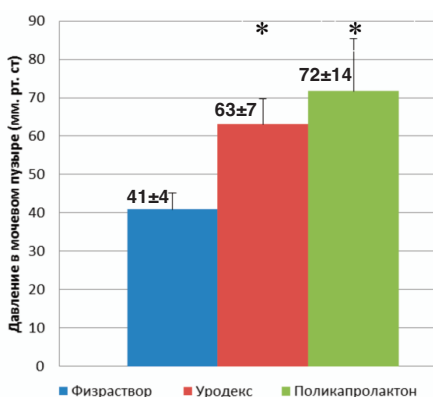


Рис. 3. Значения LPP на 7-й день исследования. \*  $p \leq 0,05$  относительно группы «Контроль» согласно непараметрическому тесту Kruskal Wallis.

На 14-й день после введения препаратов сохранялись высокие значения LPP при введении обоих препаратов (рис. 4).

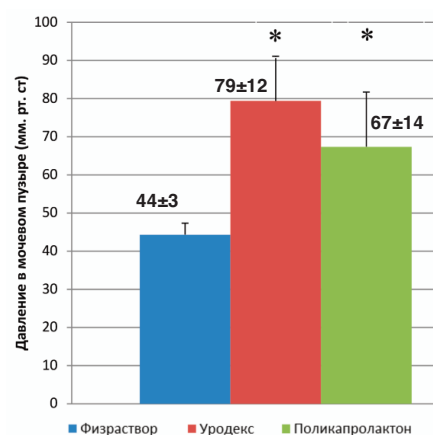


Рис. 4. Значения LPP на 14-й день исследования. \*  $p \leq 0,05$  относительно группы «Контроль» согласно непараметрическому тесту Kruskal Wallis.

На 28-й день после введения препаратов значения LPP для обоих препаратов были на уровне до операции, тогда как в группе. Получавшей физраствор, значения оставались на

прежнем послеоперационном уровне (рис.5).

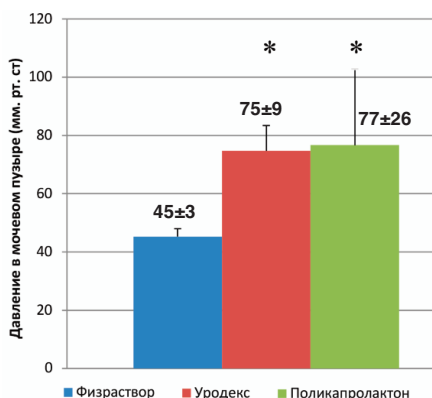


Рис. 5. Значения LPP на 28-ой день исследования. \*  $p \leq 0,05$  относительно группы «Контроль» согласно непараметрическому тесту Kruskal Wallis.

Таким образом, на 14, 21 и 28 день исследования в группах, где вводили Поликапролактон или Уродекс, значения давления в мочевом пузыре, необходимого для истечения первой капли из устья уретры, повышались и на поздних сроках наблюдения возвращались к исходным данным (до выполнения моделирования СНМ), при этом в группе, где вводился только физиологический раствор давление сохранялось на уровне послеоперационного.

На рисунке 6 представлены показательные образцы гистологических препаратов срезов уретры из каждой экспериментальной группы.

### ОБСУЖДЕНИЕ

Эффективность в лечении СНМ показали оба исследуемых вещества (SUI Urodex® и Поликапролактон). Уже через неделю после введения исследуемых веществ в стенку уретры наблюдалось достоверное увеличение значений LPP, при этом в группе «Контроль», где вводился только физиологический раствор, давление сохранилось на уровне послеоперационного. Эффект исследуемых препаратов сохранялся до последнего дня эксперимента, о чем свидетельствует достоверное отличие значений LPP от группы «Контроль».

При морфологическом исследовании было показано, что после выполнения двусторонней коагуляции

полового нерва происходило увеличение просвета уретры за счет нарушения мышечного тонуса, возникшего вследствие нарушения иннервации. Описанные изменения приводили к постепенной деградации мышечной прослойки стенки уретры. За счет дисфункции мышц сфинктера (вследствие нарушения иннервации) и увеличивался просвет уретры, нарушался нормальный процесс мочеиспускания. ■

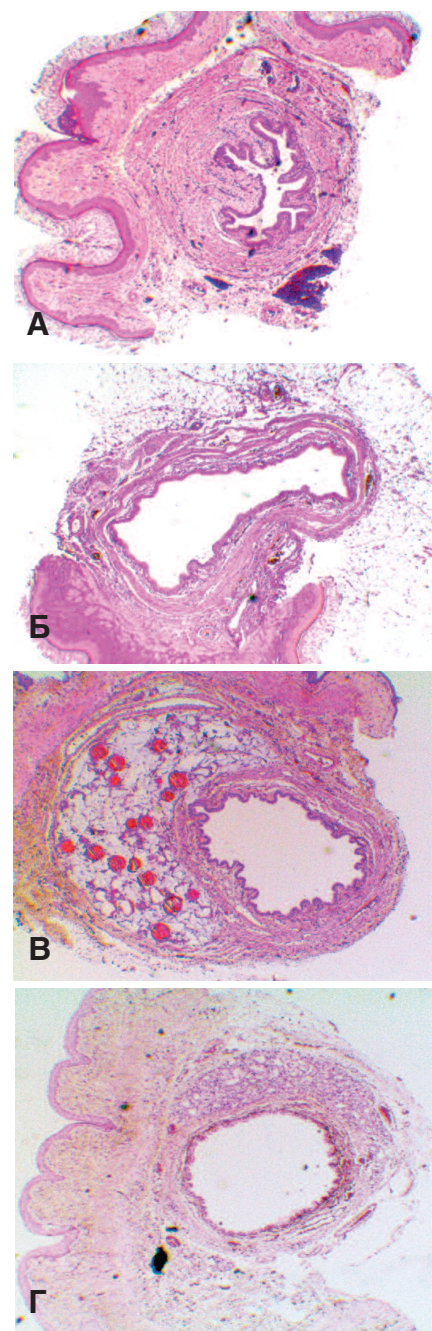


Рис. 6. Гистологические препараты уретры: интактное животное (А); с моделированным недержанием при введении физиологического раствора (Б), при введении SUI Urodex® (В), при введении Поликапролактона (Г). Препараты окрашены гематоксилин-эозином. Увеличение 3,5X6.

Также было показано наличие частиц трансплантатов Поликапролактона и SUI Urodex® в области введения, однако просвет уретры на гистологических срезах не уменьшался в опытных группах. Введение препарата не приводило к фактическому сужению уретры, однако происходило ее механическое сдавливание частицами объемобразующих препаратов за счет образующейся прокладки между стенками уретры и прилежащими тканями. За счет образования подобного механического «корсета» вокруг уретры, восстанавливалась ее барьерная функция, и,

как следствие, значения уродинамического показателя LPP восстанавливались до исходных значений (до выполнения моделирования СНМ).

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенный анализ полученных результатов показал, что препарат на основе частиц Поликапролактона обладает высокой эффективностью при лечении недержания мочи, как и препарат сравнения SUI Urodex®. Уродинамический показатель LPP нового объемобразующего препарата на основе частиц полика-

пролактона сопоставим с таковым для зарегистрированного средства SUI Urodex®, но при этом предположительно обладает рядом преимуществ: более длительный терапевтический эффект (около 3 лет) за счет медленной биодеградации в организме, более низкая стоимость на фармакологическом рынке за счет производства на территории России [16, 17]. Все это указывает на необходимость дальнейшего изучения препарата на основе частиц поликапролактона, как нового эффективного малоинвазивного средства для коррекции стрессового недержания мочи. ■

*Работа выполнена в рамках Государственного Задания по КБК 0908 0130290059 611 на 2018 – 2019 гг. по теме «Создание полностью резорбируемого хирургического протеза для пластики дефектов полостей тела и укрепления мягких тканей».*

**Ключевые слова:** стрессовое недержание мочи, объемобразующий препарат, поликапролактон, уродинамическое исследование, экспериментальная модель.

**Key words:** stress urinary incontinence, bulking agent, polycaprolactone, urodynamic study, experimental model.

### Резюме:

Разработка новых методов и малоинвазивных технологий лечения стрессового недержания мочи у женщин является одной из актуальных проблем современной гинекологии. Одним из перспективных подходов снижения частоты интра- и постоперационных осложнений и обеспечения максимально эффективной реабилитации больных, является использование периуретрального введения объемобразующих средств, создающих в области трансплантации дополнительный объем.

Предложен объемобразующий препарат на основе мелкодисперсных (характерный размер 100–200 мкм) частиц поли-ε-капролактона, полученных методом сверхкритической флюидной пластификации с последующим криоизмельчением. На модели стрессового недержания мочи у самок крыс SD проведено сравнение разработанного препарата с уже зарегистрированным в России препаратом SUI Urodex®.

Анализ полученных результатов показал, что препарат на основе частиц поли-ε-капролактона обладает высокой эффективностью при лечении недержания мочи. Уродинамический показатель LPP (давление вытекания первой капли мочи) при введении нового объемобразующего препарата на основе частиц поликапролактона сопоставим с таковым для зарегистрированного средства SUI Urodex®. При этом этот препарат обладает двумя существенными преимуществами: более длительный (около 3 лет) терапевтический эффект, обусловленный медленной биодеградацией частиц поли-ε-капролактона в организме, и меньшая стоимость на фармакологическом рынке, за счет его производства на территории России.

*Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.*

### Summary:

#### New volume-forming drug for the treatment of stress urinary incontinence based on poly-ε-caprolactone particles

*A.M. Ismailova, A.V. Makarov, E.A. Tukhovskaya, G.I. Belous, I.A. Apolikhina, A.S. Saidova, S.E. Bogorodsky, I.V. Arutyunyan, A.V. Yelchaninov, A.V. Lokhonina, M.P. Nikitina, V.K. Popov, I.A. Bicherova, T.X. Fatkhudinov*

The development of new methods and minimally invasive technologies for treating stress urinary incontinence in women is one of the most urgent problems of modern gynecology. One of the promising approaches is the use of periurethral administration of bulking agents that create additional volume in the field of transplantation and aimed at achieving an equilibrium pressure between the bladder and urethra. Thus bulking agents are capable for reducing the frequency of intra- and post-operative complications, as well as ensuring the most effective rehabilitation of patients.

Bulking agent based on polycaprolactone particles obtained by the supercritical fluid method is proposed. This agent was compared with SUI Urodex® in an experimental model of stress urinary incontinence in female SD rats.

The analysis of the results showed that the bulking agent based on polycaprolactone particles has the same high efficiency in the treatment of urinary incontinence. The urodynamic index of LPP of a new bulking agent based on polycaprolactone particles is comparable to that for SUI Urodex®. Bulking agent based on polycaprolactone particles presumably has several advantages: such as a longer therapeutic effect (about 3 years) due to slow biodegradation in the body, lower cost pharmacological market due to production in Russia.

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



## ЛИТЕРАТУРА

1. Nidhi S, Sudakshina C. Clinical evaluation of urinary incontinence. *J Midlife Health* 2018; 9(2): 55–64. doi: 10.4103/jmh.JMH\_122\_17
2. Rautenberg O, Zivanovic I, Kociszewski J, Kuszka A, Münst J, Eisele L, et al. Current treatment concepts for stress urinary incontinence. *Praxis (Bern 1994)* 2017;106(15):829e-836e. doi: 10.1024/1661-8157/a002843.
3. Button BM, Holland AE, Sherburn MS, Chase J, Wilson JW, Burge AT. Prevalence, impact and specialised treatment of urinary incontinence in women with chronic lung disease. *Physiotherapy* 2018 pii: S0031-9406(18)30155-X. doi: 10.1016/j.physio.2018.07.006
4. Casteleijn FM, Zwolsman SE, Kowalik CR, Roovers JPWR. Patients' perspectives on urethral bulk injection therapy and mid-urethral sling surgery for stress urinary incontinence. *Int Urogynecol J* 2018;29(9):1249-1257. doi: 10.1007/s00192-018-3644-0.
5. Kawaguchi S, Narimoto K, Urata S, Takeyama M, Kadono Y, Mizokami A. Predictors of persistent stress urinary incontinence after transvaginal mesh repair. *BMC Womens Health* 2018;18(1):174. doi: 10.1186/s12905-018-0667-0.
6. Oliveira LM, Dias MM, Martins SB, Haddad JM, Girão MJBC, Castro RA. Surgical treatment for stress urinary incontinence in women: a systematic review and meta-analysis. *Rev Bras Ginecol Obstet* 2018;40(8):477-490. doi: 10.1055/s-0038-1667184.
7. Radzimińska A, Weber-Rajek M, Strączyńska A, Podhorecka M, Kozakiewicz M, Kędziora-Kornatowska K, Goch A. The impact of pelvic floor muscle training on the myostatin concentration and severity of urinary incontinence in elderly women with stress urinary incontinence – a pilot study *Clin Interv Aging* 2018;13:1893-1898. doi: 10.2147/CIA.S177730
8. Mamut A, Carlson KV. Periurethral bulking agents for female stress urinary incontinence in Canada. *Can Urol Assoc J* 2017;11(6Suppl2):S152-4. doi: 10.5489/cuaj.4612.
9. Sender H. Current use of injectable agents for female stress urinary incontinence. *Rev Urol* 2005;7(suppl 1):S12-S21.
10. Kotb AF, Campeau L, Corcos J. Urethral bulking agents: techniques and outcomes. *Curr Urol Rep*. 2009;10(5):396-400.
11. Li Y, Chu Z, Li X, Ding X, Guo M, Zhao H, et al. The effect of mechanical loads on the degradation of aliphatic biodegradable polyesters. *Regen Biomater* 2017;4(3):179-190. doi: 10.1093/rb/rbx009.
12. Арутюнян И.В., Тенчурин Т.Х., Кананыхина Е.Ю., Черников В.П., Васюкова О.А., Ельчанинов А.В., и др. Нетканые материалы на основе поликапролактона для тканевой инженерии: выбор структуры и способа заселения. *Гены и клетки* 2017;12(1):62-71.
13. Фатхудинов Т.Х., Попов В.К., Арутюнян И.В., Богородский С.Э., Кротова Л.И., Макаров А.В., и др. Микрочастицы алифатических полиэфиrow, полученные с помощью сверхкритического диоксида углерода, как объемообразующее средство для лечения стрессового недержания. *Акушерство и гинекология* 2015;(1):85-92.
14. Макаров А.В., Фатхудинов Т.Х., Туховская Е.А., Аполихина И.А., Арутюнян И.В., Исмаилова А.М., и др. Экспериментальные модели стрессового недержания мочи. *Урология* 2015;(4):24-28.
15. Lim SH, Wang T, Tseng G, Lee YF, Huang Y, Chen J, Cheng C. The distribution of muscles fibers and their types in the female rat urethra: cytoarchitecture and three-dimensional reconstruction. *Anat Rec* 2013; 296(10):1640–1649. doi: 10.1002/ar.22740.
16. Sun H, Mei L, Song C, Cui X, Wang P. The in vivo degradation, absorption and excretion of PCL-based implant Biomaterials. 2006;27(9):1735-40.
17. Abedalwafa M, Wang F, Wang L, Li C. Biodegradable poly-epsilon-caprolactone (PCL) for tissue engineering applications: a review. *Rev Adv Mater Sci* 2013;34:123-140

## REFERENCES (12-14)

12. Arutyunyan I.V., Tenchurin T.H., Kananyihina E.Yu., Chernikov V.P., Vasyukova O.A., Elchaninov A.V., i dr. Netkanyie materialyi na osnove polikaprolaktona dlya tkanevoy inzhenerii: vyibor struktury i sposoba zaseleniya. [Nonwoven polycaprolactone scaffolds for tissue engineering: the choice of the structure and the method of cell seeding]. *Genyi i клетки* 2017;12(1):62-71. (In Russian)
13. Fathudinov T.H., Popov V.K., Arutyunyan I.V., Bogorodskiy S.E., Krotova L.I., Makarov A.V., i dr. Mikrochastitsyi alifaticheskikh poliefirov, poluchennyye s pomoschy sverhkriticheskogo dioksida ugleroda, kak ob'emooobrazuyushee sredstvo dlya lecheniya stressovogo nederzhaniya. [Aliphatic polyester microparticles obtained with supercritical carbon dioxide as a volume-forming agent for the treatment of stress urinary incontinence]. *Akusherstvo i ginekologiya* 2015;(1):85-92. (In Russian)
14. Makarov A.V., Fathudinov T.H., Tuhovskaya E.A., Apolihina I.A., Arutyunyan I.V., Ismailova A.M., i dr. Eksperimentalnyie modeli stressovogo nederzhaniya mochi. [Experimental Models of Stress Urinary Incontinence]. *Urologiya* 2015;(4):24-28. (In Russian)

# Коррекция дисфункции эндотелия – перспективное направление терапии ишемического повреждения почки

**В.В. Елагин<sup>1</sup>, О.И. Братчиков<sup>1</sup>, М.В. Покровский<sup>2</sup>, Д.А. Костина<sup>2</sup>, Т.Г. Покровская<sup>2</sup>**

<sup>1</sup> Кафедра урологии ФГБОУ ВО «Курский государственный медицинский университет» Минздрава России,

<sup>2</sup> Кафедра фармакологии и клинической фармакологии Медицинского института ФГАОУ ВО НИУ «Белгородский государственный университет»

## Сведения об авторах:

Елагин В.В. – ассистент кафедры урологии ФГБОУ ВО «Курский государственный медицинский университет» Минздрава России, e-mail: vlad.elagin2014@yandex.ru ORCID 0000-0001-6403-6131  
Elagin V.V. – Assistant of the Department of Urology, Kursk State Medical University, e-mail: vlad.elagin2014@yandex.ru ORCID 0000-0001-6403-6131

Братчиков О.И. – д.м.н., профессор, заведующий кафедрой урологии ФГБОУ ВО «Курский государственный медицинский университет» Минздрава России, e-mail: bratov45@mail.ru  
ORCID 0000-0002-0906-9851

Bratchikov O.I. – Dr. Sc., Full Professor, Head of the Department of Urology, Kursk State Medical University, e-mail: bratov45@mail.ru ORCID 0000-0002-0906-9851

Покровский М.В. – д.м.н., профессор, заведующий кафедрой фармакологии и клинической фармакологии, руководитель НИИ фармакологии живых систем, ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет», НИУ «БелГУ», e-mail: pokrovskii@bsu.edu.ru ORCID 0000-0004-4895-1674

Pokrovskiy M.V. – Dr. Sc., Full Professor, Head of the Medical Institute's Department of Pharmacology and Clinical Pharmacology, Director of the Research Institute of Living System's Pharmacology, Belgorod National Research University, e-mail: pokrovskii@bsu.edu.ru ORCID 0000-0004-4895-1674

Костина Д.А. – ассистент кафедры фармакологии и клинической фармакологии ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет», НИУ «БелГУ», e-mail: kostina\_da@bsu.edu.ru ORCID 0000-0002-4505-3988

Kostina D.A. – Assistant of the Medical Institute's Department of Pharmacology, Belgorod National Research University, e-mail: kostina\_da@bsu.edu.ru ORCID 0000-0002-4505-3988

Покровская Т.Г. – д.м.н., профессор кафедры фармакологии и клинической фармакологии ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет», НИУ «БелГУ», e-mail: pokrovskaya-tg@mail.ru ORCID 0000-0001-6802-5368

Pokrovskaya T.G. – Dr. Sc., Professor at the Department of Pharmacology and Clinical Pharmacology, Belgorod State National Research University, Belgorod, Russia  
e-mail: pokrovskaya-tg@mail.ru

Острое повреждение почек является важной клинической проблемой, затрагивающей 5-7% всех госпитализированных пациентов с высоким уровнем смертности и связанными с этим расходами на здравоохранение [1-4]. Ишемия с последующей реперфузией (ИР) является основной причиной острого почечного повреждения [3,5]. ИР почек инициирует изменения в почечном кровотоке, сосудистых эндотелиальных клетках, эпителиальных клетках почечных канальцев и лейкоцитах с гибелью клеток и истощением запасов АТФ, которые приводят к нарушению функции почек. Одним из ранних событий в ИР почек является повреждение эндотелия, что приводит к нарушению функционального состояния сосудов [6].

Таким образом, поиск инновационных молекул, влияющих на функциональное состояние эндотелия является одной из терапевтических стратегий нефропротекции для предупреждения развития острого почечного повреждения.

Целью нашего исследования являлось изучение возможности профилактики ишемически-реперфузионных повреждений почек селективным ингибитором аргиназы II – KUD975.

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Исследование проводили на крысах-самцах линии Wistar массой 180-220 г в соответствии с требованиями ГОСТ 33044-2014 «Принципы надлежащей лабораторной практики», с соблюдением «European Convention for the Protection of Vertebral Animals Used for Experimental and Other Scientific Purposes. CETS No. 123». Все крысы были разделены на следующие экспериментальные группы, по 10 животных в каждой:

I – ложнооперированные (л/о) (24 часа);

II – ложнооперированные (72 часа);

III – контрольная, моделирование 40-минутной ишемии-реперфузии почек (24 часа реперфузии);

IV – контрольная, моделирование 40-минутной ИР почек (72 часа реперфузии);

V – профилактическое однократное внутривенное введение селективного ингибитора аргиназы II – KUD975 в дозе 1 мг/кг за 120 минут до моделирования патологии (24 часа реперфузии);

VI – профилактическое однократное внутривенное введение селективного ингибитора аргиназы

II – KUD975 в дозе 1 мг/кг за 120 минут до моделирования патологии (72 часа реперфузии);

VII – профилактическое однократное внутривенное введение селективного ингибитора аргиназы II – KUD975 в дозе 3 мг/кг за 120 минут до моделирования патологии (24 часа реперфузии);

VIII – профилактическое однократное внутривенное введение селективного ингибитора аргиназы II – KUD975 в дозе 3 мг/кг за 120 минут до моделирования патологии (72 часа реперфузии);

IX – профилактическое однократное внутривенное введение L-норвалина в дозе 100 мг/кг однократно за 30 минут до моделирования патологии (24 часа реперфузии);

X – профилактическое однократное внутривенное введение L-норвалина в дозе 100 мг/кг однократно за 30 минут до моделирования патологии (72 часа реперфузии);

*Моделирование ишемии-реперфузии почек*

Под наркозом (хлоралгидрат, 300 мг/кг) выполнялась срединная лапаротомия. Петли кишечника отодвигали в сторону и с разницей в 5 минут производили наложение атравматичных сосудистых зажимов на почечные ножки на 40 минут. Ложноопериро-

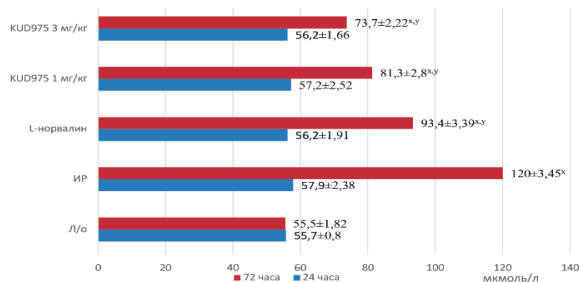


Рис. 1. Динамика сывороточной концентрации креатинина в экспериментальных группах  
Примечание: x –  $p < 0,05$  в сравнении с группой ложнооперированных животных; y –  $p < 0,05$  в сравнении с группой ишемии-реперфузии

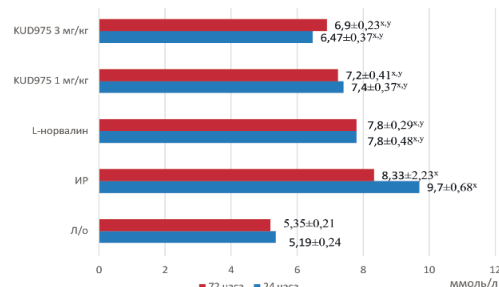


Рис. 2. Динамика сывороточной концентрации мочевины в экспериментальных группах  
Примечание: x –  $p < 0,05$  в сравнении с группой ложнооперированных животных; y –  $p < 0,05$  в сравнении с группой ишемии-реперфузии

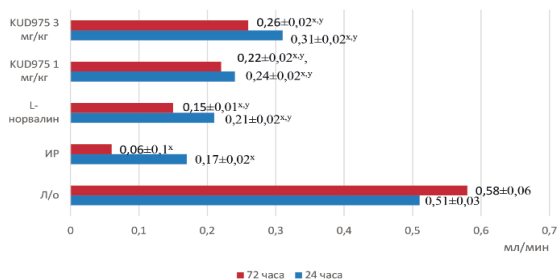


Рис. 3. Динамика скорости клубочковой фильтрации в экспериментальных группах  
Примечание: x –  $p < 0,05$  в сравнении с группой ложнооперированных животных; y –  $p < 0,05$  в сравнении с группой ишемии-реперфузии

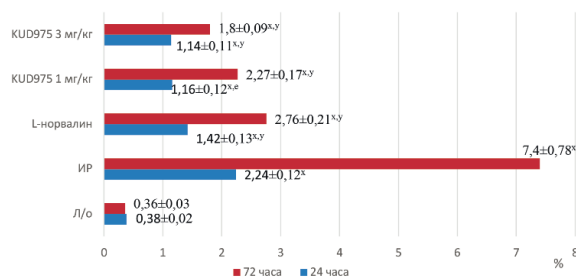


Рис. 4. Динамика фракционной экскреции натрия в экспериментальных группах  
Примечание: x –  $p < 0,05$  в сравнении с группой ложнооперированных животных; y –  $p < 0,05$  в сравнении с группой ишемии-реперфузии

ванные животные не подвергались двусторонней ишемии почек, им в брюшную полость вводился 0,9% раствор натрия хлорида (4-5 мл) и рана послойно ушивалась.

#### Измерение уровня микроциркуляции

Осуществляли с помощью аппаратно-программного комплекса MP100 (Biopac System, Inc., США) с модулем лазерной доплеровской флоуметрии (ЛДФ) LDF100C и поверхностного датчика TSD143. Уровень микроциркуляции измеряли через 5 минут, 24 или 72 часа реперфузии в зависимости от экспериментальной группы, выражая значения в перфузионных единицах (ПЕ). Регистрация и обработка результатов производилась с помощью программного обеспечения AcqKnowledge версии 3.8.1.

#### Измерение концентрации креатинина, мочевины, натрия

В группах I, III, V, VII и IX сбор мочи осуществляли в метаболических клетках во временном промежутке 12 - 24 часа после окончания ишемии. В группах II, IV, VI, VIII и X сбор мочи осуществляли в метаболических клетках во временном промежутке 48- 72 часа после окончания ишемии. Далее под наркозом производили релaparотомию и отбирали кровь из правого желудочка для биохимических исследований. Измерялся суточный диурез.

Концентрацию уровня креатинина, мочевины и натрия в сыворотке крови и моче измеряли по общепринятой методике.

Расчет скорости клубочковой фильтрации и фракционной экскреции натрия Клиренс эндогенного креатинина (скорость клубочковой фильтрации (СКФ) рассчитывался следующим образом:

$$СКФ = \frac{\text{креатинин мочи (мкмоль/л)} \times \text{объем мочи (мл)}}{\text{креатинин сыворотки крови (мкмоль/л)} \times \text{время (мин)}}$$

Фракционная экскреция натрия (ФЭН) рассчитывалась по следующей формуле:

$$ФЭН = \frac{\text{натрий мочи} \times \text{креатинин сыворотки крови}}{\text{натрий сыворотки крови} \times \text{креатинин мочи}} \times 100\%$$

#### Статистическая обработка данных

Для всех данных была применена описательная статистика: данные проверены на нормальность распределения. В случае нормального распределения были подсчитаны среднее зна-

чение (M) и стандартная ошибка среднего (m). Межгрупповые различия анализировались параметрическими (t-критерий Стьюдента) или непараметрическими (критерий Манна-Уитни) методами, в зависимости от типа распределения.

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Моделирование ишемии-реперфузии почек приводило к росту креатинина и мочевины (рис. 1, 2). Параллельно росту креатинина падала скорость клубочковой фильтрации, уровень которой к третьим суткам составлял лишь  $0,06 \pm 0,01$  мл/мин (рис. 3). Канальцевые повреждения также нарастали от первых к третьим суткам эксперимента, что выражалось в значительном росте фракционной экскреции натрия (рис. 4). Микроциркуляторные нарушения также отмечались во всех временных точках эксперимента (табл. 1). ■

Таблица 1. Динамика уровня микроциркуляции при введении изучаемых веществ ( $M \pm m$ ;  $n=10$ )

Экспериментальная группа	5 минут	24 часа	72 часа
Ложнооперированные	904,5±60,4	870,5±98	859±68,0
Ишемия-реперфузия	209±24,4 <sup>x</sup>	418,1±46,0 <sup>x</sup>	315,5±13,8 <sup>x</sup>
Ишемия-реперфузия + L-норвалин	437,9±29,1 <sup>xy</sup>	657,9±18,8 <sup>xy</sup>	441,4±11,6 <sup>xy</sup>
Ишемия-реперфузия + KUD975 1 мг/кг	431,1±32,9 <sup>xy</sup>	691,8±23,5 <sup>xy</sup>	485±16,4 <sup>xy</sup>
Ишемия-реперфузия + KUD975 3 мг/кг	604,7±43,5 <sup>xy</sup>	718,2±44,5 <sup>xy</sup>	653,6±62,0 <sup>xy</sup>

Примечание: x –  $p < 0,05$  в сравнении с группой ложнооперированных животных; y –  $p < 0,05$  в сравнении с группой ишемии-реперфузии

Профилактическое введение селективного ингибитора аргиназы II на фоне моделирования ишемии-реперфузии почек приводило к значимому росту СКФ до  $0,24 \pm 0,02$  мл/мин и  $0,31 \pm 0,02$  мл/мин через 24 часа реперфузии в дозах 1 мг/кг и 3 мг/кг соответственно. Неселективный ингибитор аргиназ L-норвалин оказывал менее выраженное влияние на СКФ, восстанавливая данный показатель до  $0,21 \pm 0,02$  мл/мин (рис. 3).

На 3 сутки эксперимента также отмечалось дозозависимое улучшение фильтрационной способности почек, выражающееся в снижении концентрации сывороточного креатинина до  $81,3 \pm 2,8$  мкмоль/л и  $73,7 \pm 2,22$  мкмоль/л и восстановлении СКФ до  $0,22 \pm 0,02$  мл/мин и  $0,26 \pm 0,0$  мл/мин на фоне применения KUD975 в дозах 1 мг/кг и 3 мг/кг соответственно (рис. 1, 3).

Сывороточные значения концентрации мочевины подчинялись тем же закономерностям, что и сывороточная концентрация креатинина: снижались под действием KUD975, как на первые, так и третьи сутки эксперимента. Неселективный ингибитор аргиназы II оказывал менее выраженный эффект, причем фармакологическая коррекция L-норвалином на 3 сутки эксперимента не позволила достигнуть значений, достоверно отличающихся от группы ишемии-реперфузии (рис. 2).

На фоне применения KUD975 в дозах 1 мг/кг и 3 мг/кг отмечалось улучшение функционального состояния почечных канальцев, регистрируемое по снижению ФЭН которая была выражена в большей степени на 3 сутки эксперимента и составляла  $2,27 \pm 0,17\%$  и  $1,8 \pm 0,09\%$  соответственно (рис. 4).

Однократное профилактическое применение селективного ингибитора аргиназы II KUD975 в дозах 1 мг/кг и 3 мг/кг за 120 минут до начала ишемии приводило к восстановлению уровня микроциркуляции во всех временных точках эксперимента, превосходя статистически достоверно показатели группы с применением неселективного ингибитора аргиназы II L-норвалина ( $p < 0,05$ ).

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Аргиназы являются перспективными мишенями для коррекции дисфункции эндотелия при сердечно-сосудистых заболеваниях [7-11]. В недавнем исследовании было продемонстрировано, что как активность аргиназы в почках, так и экспрессия аргиназы II увеличиваются после ишемии-реперфузии почек [6]. Фармакологическая блокада или генетический дефицит аргиназы II опосредует защиту тканей почек после ишемии-реперфузии, что отражается в виде снижения в

плазме крови креатинина и мочевины, сохранении морфологической структуры почек, уменьшении апоптоза, инфильтрации воспалительными клетками и снижении уровня провоспалительных цитокинов. Таким образом, блокирование аргиназы возможно использовать в качестве терапевтического метода профилактики ОПП.

В настоящем исследовании мы продемонстрировали, что профилактическое применение селективного ингибитора аргиназы II улучшает функциональное состояние почек, превосходя по эффективности L-норвалин, что подтверждает гипотезу о блокировании аргиназы II в качестве терапевтического метода профилактики острого почечного повреждения. Результаты проведенного исследования показали, что профилактическое применение KUD975 дозозависимо приводит к снижению сывороточной концентрации маркеров почечного повреждения, росту скорости клубочковой фильтрации, снижению фракционной экскреции натрия и уменьшению микроциркуляторных нарушений во все временные точки эксперимента.

Таким образом, показано, что профилактика ишемически-реперфузионных повреждений почек селективным ингибитором аргиназы II – KUD975 является перспективной стратегией предупреждения острого почечного повреждения. ■

**Ключевые слова:** селективный ингибитор аргиназы II, ишемия-реперфузия, прекондиционирование, острое почечное повреждение.

**Key words:** selective inhibitor of arginase II, ischemia-reperfusion, preconditioning, acute kidney injury.

### Резюме:

**Введение.** Острое повреждение почек (ОПП), в основе которого лежат ишемически-реперфузионные повреждения, является широко распространённым жизнеугрожающим состоянием и остается серьезной проблемой здравоохранения с высоким уровнем смертности пациентов. Несмотря на значительные достижения в различных областях медицины, профилактика и коррекция ишемически-реперфузионных повреждений почек еще далеки от желаемого уровня. Перспек-

### Summary:

**The correction of endothelial dysfunction is a promising direction for the therapy of acute kidney injury**

**E.A. Efremov, S.U. Shekhovtsov, A.O. Butov, Yu.V. Kastrikin, A.S. Kozdoba, T.I. Garaev**

**Introduction.** Acute kidney injury (AKI), which is based on ischemic-reperfusion damage, is a widespread life-threatening condition and remains a serious public health problem with a high

тивными направлениями в этой области являются фармакологическое preconditionирование и применение эндотелиопротекторов, поэтому целью настоящего исследования явилось изучение нефропротективных свойств селективного ингибитора аргиназы II KUD975 при ишемическом повреждении почек в эксперименте.

**Цель работы.** Изучить возможность профилактики ишемически-реперфузионных повреждений почек селективным ингибитором аргиназы II – KUD975.

**Материалы и методы.** В серии экспериментов на крысах-самцах линии Wistar изучали защитные эффекты профилактического применения ингибитора аргиназы II – KUD975 в дозах 1 мг/кг и 3 мг/кг в сравнении с неселективным ингибитором аргиназы L-норвалином на 40-минутной билатеральной модели ишемии-реперфузии почек (ИР). Ренопротективную активность оценивали по результатам биохимических маркеров почечного повреждения, динамики скорости клубочковой фильтрации и фракционной экскреции натрия, а также выраженности микроциркуляторных нарушений.

**Результаты.** Установлено, что профилактическое применение KUD975 дозозависимо приводит к снижению сывороточной концентрации маркеров почечного повреждения, росту скорости клубочковой фильтрации, снижению фракционной экскреции натрия и уменьшению микроциркуляторных нарушений во все временные точки эксперимента.

**Выводы.** Профилактика ишемически-реперфузионных повреждений почек селективным ингибитором аргиназы II – KUD975 является перспективной стратегией предупреждения острого почечного повреждения.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

mortality rate among patients. Despite significant advances in various areas of medicine, the prevention and correction of ischemic-reperfusion kidney damage are still far from being at the desired level. Pharmacological preconditioning and the use of endotheliotectants are promising areas in this field, therefore the purpose of this study was to analyze the nephroprotective properties of selective inhibitor of arginase II KUD975 in ischemic kidney damage in the experiment.

**Objective.** To study the possibility of preventing ischemia-reperfusion kidney injury with the selective inhibitor of arginase II - KUD975.

**Materials and methods.** In a series of experiments on Wistar male rats, the protective effects of the prophylactic use of an inhibitor of arginase II-KUD975 at doses of 1 mg / kg and 3 mg / kg were compared with the non-selective arginase inhibitor L-norvaline on a 40-minute bilateral model of renal ischemia-reperfusion. Renoprotective activity was assessed by the results of biochemical markers of acute kidney injury, the dynamics of glomerular filtration rate and fractional sodium excretion, as well as the severity of microcirculatory disorders.

**Results.** It was found that the preventive use of KUD975 dose-dependently leads to a decrease in serum concentration of markers of acute kidney injury, an increase in glomerular filtration rate, a decrease in fractional sodium excretion, and a decrease in microcirculatory disorders at all time points of the experiment.

**Conclusions.** Prophylaxis of ischemia-reperfusion renal damage by selective inhibitor of arginase II - KUD975 is a promising strategy for the prevention of acute kidney injury.

Authors declare lack of the possible conflicts of interests.

## ЛИТЕРАТУРА

- Bellomo R, Kellum JA, Ronco C. Acute kidney injury. *Lancet* 2012;380:756-766. doi:10.1016/S0140-6736(11)61454-2.
- Liangos O, Wald R, O'Bell JW, Price L, Pereira BJ, Jaber BL. Epidemiology and outcomes of acute renal failure in hospitalized patients: a national survey. *Clin J Am Soc Nephrol* 2006;1(1):43-51. doi:10.2215/CJN.00220605.
- Bonventre JV, Weinberg JM. Recent advances in the pathophysiology of ischemic acute renal failure. *J Am Soc Nephrol* 2003;14(8):2199-2210.
- Shramenko KK, Gorodnik GA, Shano VP, Kuznetsova IV, Grigorenko AP, Potapov VV. Pharmacological correction of intercept hemodynamics in acute kidney damage (part 1). Research result: pharmacology and clinical pharmacology 2017;3(3): 110-120. doi: 10.18413/2313-8971-2017-3-3-110-120.
- Rabb H. Does statin pretreatment reduce the risk of contrast-induced nephropathy? *Nat Clin Pract Nephrol*. 2006; 2(3):124-125.
- Raup-Konsavage WM, Gao T, Cooper TK, Morris SM Jr, Reeves WB, Awad AS. Arginase-2 mediates renal ischemia-reperfusion injury. *Am J Physiol* 2017; 313(2): F522-F534. doi:10.1152/ajprenal.00620.2016.
- Kudryavtsev KV, Korokin MV, Gudyrev OS. Pharmacological efficacy of an inhibitor of arginase-2 KUD975 with L-NAME-induced endothelial dysfunction. Research result: pharmacology and clinical pharmacology 2017; 3(1): 10-17. doi: 10.18413/2500-235X-2017-3-1-10-17.
- Zhang C, Hein TW, Wang W, Chang CI, Kuo L. Constitutive expression of arginase in microvascular endothelial cells counteracts nitric oxide-mediated vasodilatory function. *FASEB J* 2001;15(7):1264-1266.
- Berkowitz DE, White R, Li D, Minhas KM, Cernetich A, Kim S, Burke S, et al. Arginase reciprocally regulates nitric oxide synthase activity and contributes to endothelial dysfunction in aging blood vessels. *Circulation* 2003;108(16): 2000-2006.
- Koklin IS. Use of selective inhibitors of arginase 2 and tadalafil in combined compensation of homocysteine-induced endothelial dysfunction. Research result: pharmacology and clinical pharmacology 2015;1(1):13-19. doi: 10.18413/2500-235X-2015-1-4-15-20
- Yakushev VI, Pokrovskii MV. Cardiovascular effects of an arginase II selective inhibitor. Research result: pharmacology and clinical pharmacology 2016;2(3):28-46. doi: 10.18413/2500-235X -2016-2-3-28-45

# Модель варикозного расширения вен малого таза в хроническом эксперименте

**А.Ю. Цуканов<sup>1</sup>, Н.В. Рудченко<sup>1</sup>, Д.С. Ахметов<sup>1</sup>, С.Ф. Алябушев<sup>2</sup>**

<sup>1</sup> ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Минздрава России; Россия

<sup>2</sup> БУЗОО «БСМП №2»; г. Омск, Россия

## Сведения об авторах:

Цуканов А.Ю. – д.м.н., профессор, заведующий кафедрой Хирургических болезней и урологии ДПО ОмГМУ, 644046, г. Омск, ул. Декабристов 116/1, кв. 57, телефон - +79139673676, e-mail: autt@mail.ru

Tsukanov A.Y. – DrSc, professor of medicine, chief of the Department of Surgery and Urology OSMU, 644046, Omsk, Dekabristovst, 116/1-57, phone number - +79139673676, e-mail: autt@mail.ru

Рудченко Н.В. – аспирантка кафедры Хирургических болезней и урологии ДПО ОмГМУ, 644110, г. Омск, ул. Малиновского 14/2, кв. 39, телефон - +79131432183, e-mail: nrudrus@gmail.com

Rudchenko N.V. – postgraduate of the Department of Surgery and Urology OSMU, 644110, Omsk, Malinovskogost, 14/2-39, phone number +79131432183, e-mail: nrudrus@gmail.com

Ахметов Д.С. – аспирантка кафедры Хирургических болезней и урологии ДПО ОмГМУ, 644090, г. Омск, ул. Перелета 14/2, кв. 54, телефон - +79136442691, e-mail: dsahmetov@gmail.com

Achmetov D.S. – postgraduate of the Department of Surgery and Urology OSMU, 644090, Omsk, Pereletast, 14/2-54, phone number - +79136442691, e-mail: dsahmetov@gmail.com

Алябушев С.Ф. – врач-уролог БУЗОО «ГКБСМП №2» г. Омск. 644046, г. Омск, ул. 2-я поселковая 14/1, кв. 83, телефон - +79136278249, e-mail: alyabushev1992@mail.ru

Alyabushev S.F. – urologist of emergency hospital #2, 644046, Omsk, Poselkovaya 2ndst, 14/1-83, phone number - +79136278249, e-mail: alyabushev1992@mail.ru

Актуальность диагностики и лечения варикозного расширения вен малого таза продолжает оставаться высокой. В последние годы отмечается усиление интереса к феномену расширенных вен мочевого венозного сплетения как флебологов, так и урологов [1,2]. На основании эпидемиологических исследований доказано, что заболеваемость вен малого таза имеют тенденцию к росту [3]. Частота встречаемости указанной патологии колеблется от 6 до 15%. В развитых странах от 15 до 40% взрослого населения имеют заболевания венозной системы. В России различными формами варикозной болезни (ВБ) страдают более 30 млн. человек, при этом у женщин частота ВБ достигает 40%, у мужчин – 20% [3]. К настоящему моменту накоплены знания по анатомическим предпосылкам развития варикозной болезни вен малого таза (ВБМТ) (прямохождение человека, и сложившееся в связи этим строение системы вен таза в виде сплетения), изменения образа жизни, в том числе гиподинамия [4].

Г.З. Инасаридзе выделил 2 типа строения мочевого венозного сплетения: сетевидный и концентрированный (магистральный) [5]. Н.В. Куренной описывает 3 типа строения мочевого венозного сплетения: сетевидный, концентрированный (магистральный) и переходный [6]. Рядом автором значительная роль в

развитии ВБ отводится комплексу генетически обусловленных факторов, что косвенно подтверждается увеличением частоты варикоза как в целом в стране, так и у больных с дисплазией соединительной ткани [4,7]. Знаменательным является тот факт, что в 2013 году Российская ассоциация флебологов впервые включила в клинические рекомендации раздел о варикозной болезни малого таза (ВБМТ) у женщин в связи с большей ее изученностью [8].

Впервые гипотеза о роли венозного полнокровия в развитии различных заболеваний органов малого таза была высказана еще в 1869 г. Е. Posner [9]. Однако данная гипотеза основывалась на знаниях о патофизиологическом значении венозной гиперемии, заключающейся в гипоксии органов малого таза, микротромбообразовании, разрушении эндотелия с последующей миграцией лейкоцитов через венозную стенку, повреждении тканей [9].

Указанная роль ВБМТ в развитии различных патологических процессов основывается либо на общих патофизиологических закономерностях, либо на основе клинических исследований, носящих наблюдательный характер. Таким образом, если с точки зрения констатации факта отрицательного влияния ВБМТ, (в целом, на развитие патологических процессов (таких как воспаление, гипоксия, тромбообразование, дистро-

фия)) существует единое мнение, то в части определения степени этого влияния и оценки эффективности различных методов лечебного воздействия на ВБ представляется необходимым изучение этой проблемы в условиях хронического эксперимента.

В доступной литературе нами найдены единичные публикации, касающиеся моделирования венозного полнокровия в хроническом эксперименте. Так, в базе данных PubMed по запросам pelvic varicose model, varicose model найдены единичные работы, в которых представлены данные о венозном полнокровии малого таза у самок, а упоминаний об использовании мужских особей в качестве лабораторных животных не найдено. Задача осложнялась еще и тем, что млекопитающие не страдают варикозом, как таковым.

Необходимо отметить, что известна роль прогестерона в развитии варикозного расширения вен, включая вены малого таза, у женщин [10,11,12]. В связи с тем, что биохимическая структура рецепторов у женщин и мужчин в клетках одинакова, чувствительность к прогестерону также одинакова. Поэтому представляется логичным, что воздействие данного гормона на стенку вен в мужском организме фактически останется тем же. С этих позиций для создания стойкого венозного полнокровия у кроликов-самцов нами и был использован именно этот гормон.

Целью работы явилось создание модели стойкого венозного полнокровия малого таза в хроническом эксперименте у животных мужского пола.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Моделирование хронического венозного полнокровия малого таза было осуществлено на 28 половозрелых кроликах самцах породы «Серый великан», с начальной массой от 2,6 до 3,2 кг. Животных содержали в отдельном помещении в клетках с металлической решеткой с основой из дерева в условиях регулируемого искусственного освещения, температура воздуха составляла в среднем 25°C, кролики получали полнорационный брикетированный комбикорм и питьевую фильтрованную воду без ограничений. Условия содержания животных и порядок работы с ними строго соответствовали законодательству Российской Федерации, положениям «Европейской конвенции о защите позвоночных животных, используемых для экспериментальных и других научных целей», требованиям и рекомендациям «Руководства по содержанию и использованию лабораторных животных».

Животные были рандомизированы в три группы. Первая группа (n=4) – группа контроля: животные не являлись объектом воздействия и выполняли функцию предоставления материала с нормальной анатомией. Вторая группа (n=12) – производили моделирование венозного полнокровия в малом тазу по разработанному способу. Третья группа (n=12) – животным производили лишь пересечение срединной крестцовой вены, без введения прогестерона.

Способ моделирования венозного полнокровия в малом тазу заключался в следующем: кроликов фиксировали в положении на спине с разведенными конечностями. После обработки операционного поля первым уром под комбинированным обезболиванием (премедикация – атропин 0,1% подкожно, кетамин 50 мг/кг внутримышечно) выполняли срединную лапаротомию. Мобилизовали сигмо-

видную и проксимальный отдел прямой кишки до уровня входа в малый таз. Выделяли и пересекали между двумя лигатурами срединную крестцовую вену (v. sacralis mediana) (рис. 1). Рану брюшной стенки ушивали послойно. В послеоперационном периоде внутримышечно вводили 1 мл гентамицина вне зависимости от массы животного в течение 7 суток, дополнительно парентерально вводили 0,2 мл 1% раствора прогестерона в сутки в течение 30-ти суток, начиная за сутки до пересечения v. sacralis mediana. Все манипуляции проводили с соблюдением правил асептики и антисептики. Описанная методика запатентована авторами в России [13].

Вывод из эксперимента животных группы контроля производили через 30 дней с момента начала эксперимента. Вывод животных второй и третьей групп осуществляли следующим образом. В каждой группе животные были разделены на три подгруппы соответственно срокам вывода (А, В, С) (n=4), которые были выведены из эксперимента через 30, 90 и 180 дней с момента начала эксперимента в соответствии с рекомендациями IACUC посредством введения кетамина по 50 мг/кг внутримышечно с последующим смещением шейных позвонков.

Всем животным до начала эксперимента и при выводе из него были проведены дуплексное сканирование вен малого таза (фиксировали диаметр вен малого таза, регистрировали индуцированный путем мануальной компрессии брюшной полости рефлюкс крови (значимым считали рефлюкс более 1 сек)). После вывода



Рис. 1. Этап операции. Срединная крестцовая вена выделена и взята на держалки

животного из эксперимента проводили полную аутопсию, вводили рентгенконтрастное вещество «Урографин» 76% во внутреннюю подвздошную вену с последующим проведением флебографии подвздошных сосудов в прямой проекции.

При обработке цифровых значений использованы непараметрические критерии. Анализ проводили с применением программы Statistica 10.0.

## РЕЗУЛЬТАТЫ

В первой группе (контроль) получены следующие результаты: средняя ширина срединной подвздошной вены составила 5,1 мм, левой общей подвздошной и правой общей подвздошной 3,0 мм. Вены парапростатического сплетения – 1,5 мм (рис. 2А). При ультразвуковом исследовании (УЗИ) рефлюкс не регистрировался, вены малого таза не визуализировались.

Во второй группе (основная) подгруппы А через 30 дней после начала эксперимента регистрировали расширенные вены парапростатического сплетения (рис. 2В),

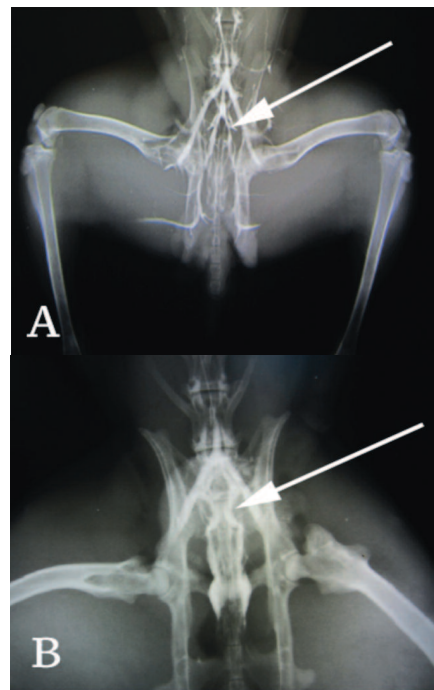


Рис. 2. Флебограмма малого таза, 30 дней после начала эксперимента.

А. Группа 1, вены парапростатического сплетения не расширены, визуализируется срединная крестцовая вена.

В. Группа 2, парапростатические вены расширены, диаметр сравним с диаметром общих подвздошных вен. Вены указаны стрелками

расширенные вены малого таза, наличие значимого венозного рефлюкса. Через 90 и 180 дней (подгруппы В и С соответственно) полученный эффект сохранялся (рис. 3А,В). Результаты исследований приведены в таблице 1. Так, с момента формирования стойкого расширения по данным УЗИ диаметр вен не изменился с 30-е по 180-е сутки и составил 3,8-3,93мм ( $X^2=3,0$   $p=0,2231$ ), что более, чем в два раза превышает нормальные значения для этого животного.

При флебографии во второй группе отмечено стабильное стойкое увеличение диаметра вен с 1,5 до 4,0-4,1 мм на протяжении всего эксперимента ( $X^2=13,0$   $p=0,046$ ). В то время, как в третьей группе (сравнения) при

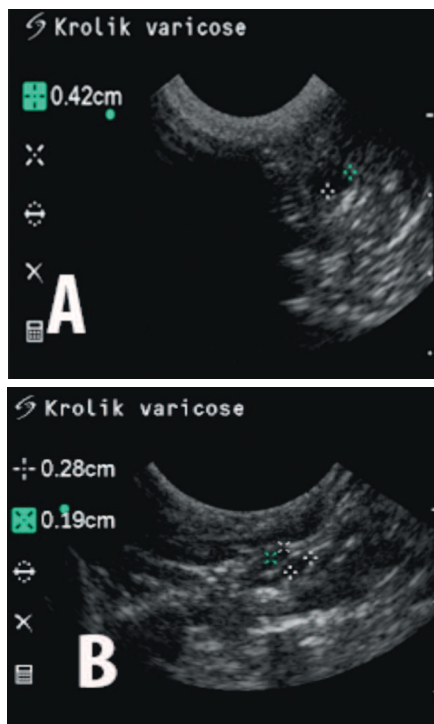


Рис. 3. Ультразвуковые сканограммы вен малого таза, 90 суток после начала эксперимента. А. Группа 2, вены таза расширены до 0,42см; В. Группа 3, расширение вен малого таза до 0,28 см.

сопоставимом (относительно второй группы) увеличении диаметра парапростатических вен к 30-м суткам (до 3,90 и 3,83 мм соответственно, при  $p=0,513$ ) к концу эксперимента отмечено значительное уменьшение диаметра вен практически до исходных значений: с 1,5 мм до 3,9 – 2,7 – 1,77 мм (в динамике:  $X^2=7,64$   $p=0,0542$ ,  $p=0,0463$ ). Разница в диаметрах парапростатических вен между второй и третьей группами на 90 и 180 сутки была статистически значимой ( $p=0,0495$  и  $p=0,0463$  соответственно). В третьей группе через 30 дней после начала эксперимента при выполнении контрольных исследований регистрировали изменения в целом соответствующие таковым во второй группе, отмеченные в аналогичный период наблюдения. Однако, через 90 дней диаметр вен парапростатического сплетения и вен малого таза уменьшился значительно: с 3,70 до 2,73 мм, при  $X^2=6,0$   $p=0,0143$  (рис. 3). Также отсутствовал и венозный рефлюкс. На 180-е сутки от начала эксперимента у животных этой группы полностью компенсировался внутритазовый венозный кровоток, диаметр вен соответствовал норме (табл. 1).

## ОБСУЖДЕНИЕ

Как было указано ранее, данных о проведении эксперимента, аналогично авторскому, позволившего создать стойкую варикозную болезнь вен малого таза на достаточно большом отрезке времени вообще и у самцов в частности, в доступной литературе найдено не было. Указания на моделирование венозного полнокровия ограничивались острым эксперимен-

том или же сроками сохранения венозного полнокровия до 1 месяца [9].

Созданная модель стойкого венозного полнокровия в эксперименте обеспечивает стойкую структурно закреплённую варикозную трансформацию вен малого таза [16]. При этом изолированное создание препятствия кровотоку не приводило к искомому результату. Внутритазовый венозный кровоток компенсировался полностью. Формирование стойкого венозного полнокровия стало возможным благодаря токсическому воздействию прогестерона на венозную стенку в момент перестройки венозной системы малого таза. Важно подчеркнуть, что введение прогестерона осуществляли только в первый месяц после созданной хирургическим путем регионарной флебогипертензии. Такое воздействие лишь в ближайшем послеоперационном оказалось достаточным для формирования и сохранения варикоза малого таза на всем протяжении эксперимента без тенденции к уменьшению последнего.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Предлагаемая модель может быть использована для изучения в хроническом эксперименте патофизиологических эффектов регионарного венозного полнокровия на возникновение и течение патологических процессов в органах и тканях малого таза, в частности у мужских особей, а так же для изучения эффективности потенциальных лечебных воздействий как на сам варикоз малого таза, так и патологические процессы, протекающие на его фоне. ■

Таблица 1. Сравнительные измерения диаметра парапростатических вен в динамике по группам

Показатель	Интактные животные	30 дней		90 дней		180 дней		p	
	1 группа	2 группа	3 группа	2 группа	3 группа	2 группа	3 группа	2 группа	3 группа
Флебография (диаметр парапростатических вен, мм)	1,53	3,83	3,90	4,17	2,70	4,10	1,77	$X^2= 13,0$ $p=0,046$	$X^2= 7,64$ $p=0,0542$
Уровень рв при сравнении между группами	–	0,513		0,0495		0,0463		–	–
УЗ-исследование (рефлюкс, да/нет)	нет	да	да	да	нет	да	нет	–	–
Доплерография (диаметр парапростатических вен, мм)	Невизуализированы	3,80	3,70	3,93	2,73	3,93	Невизуализированы	$X^2= 3,0$ $p=0,2231$	$X^2= 6,0$ $p=0,0143$
Уровень рв при сравнении между группами	–	0,383		0,050		–		–	–



**Ключевые слова:** варикоз малого таза, варикозная болезнь вен малого таза, хронический эксперимент, модель варикозного расширения вен малого таза.

**Key words:** pelvic varicose veins, chronic experiment, pelvic varicose model.

**Резюме:**

**Введение.** Варикозная болезнь малого таза у мужчин малоизученная проблема, однако общеизвестна роль венозного полнокровия в развитии ряда урологических заболеваний. Необходимость исследования данной патологии в первую очередь объясняется растущей распространенностью её среди мужчин. Цель исследования: создание модели стойкого венозного полнокровия малого таза в хроническом эксперименте у животных мужского пола.

**Материалы и методы.** В хроническом эксперименте использовано 26 кроликов-самцов, рандомизированных в 3 группы: группа 1 (n=4) – предоставление анатомического материала с нормальной анатомией; группа 2 (n=12) – моделирование стойкого венозного полнокровия путем пересечения серединой крестцовой вены с дополнительным парентеральным введением раствора прогестерона; группа 3 (n=12) – только пересекали срединную крестцовую вену. Критериями создания варикоза считали увеличенный диаметр тазовых вен, наличие рефлюкса при ультразвуковом исследовании, расширенные тазовые и парапростатические вены при флебографии.

**Результаты.** По результатам оценки ультразвуковых, рентгенологических и морфологических параметров полученных через 1, 3, 6 месяцев в группе 2 сохранялось венозное полнокровие на протяжении всего эксперимента, в группе 3 – к 6 месяцу варикозное расширение вен полностью нивелировалось.

**Обсуждение.** Таким образом, воздействие прогестерона на стенку вены в момент её перестройки имело определяющее значение в создании стойкого варикоза малого таза в эксперименте.

**Выводы.** Модель может быть использована в экспериментальной урологии для изучения роли хронического венозного полнокровия в течении и возникновении урологических заболеваний на его фоне, также данная модель может быть использована для проведения доклинических исследований лекарственных средств.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Summary:**

**Model of pelvic varicose veins in a chronic experiment**

A.Yu., Tsukanov, N.B. Rudchenko, D.S. Akhmetov, S.F. Alabushov

**Introduction.** Varicose pelvic disease in men is a little-studied problem, but the role of the varicose in the development of a number of urological diseases is well known. The need to study this pathology is primarily due to its growing prevalence among men.

**Objective:** to create a model of persistent varicose of the pelvis in a chronic experiment in male animals. **Materials and methods.** In the chronic experiment, 26 male rabbits were used, randomized into 3 groups: Group 1 (n = 4) - provision of anatomical material with normal anatomy; Group 2 (n = 12) - modeling of persistent varicose by crossing the v.sacralis mediana with additional parenteral administration of a progesterone solution; Group 3 (n = 12) - only crossed the v.sacralis mediana. **Criteria for the creation of varicose veins** were considered an enlarged diameter of the pelvic veins, the presence of reflux by ultrasound, and extended pelvic and paraprostatic veins during phlebography.

**Results.** According to the results of the evaluation of ultrasound, radiological and morphological parameters obtained after 1, 3, 6 months in group 2, varicose remained throughout the experiment, in group 3 - by 6 months the varicose veins completely leveled.

**Discussion.** Thus, the effect of progesterone on the wall of the vein at the time of its restructuring was of decisive importance in creating persistent pelvic varicosity in the experiment.

**Conclusion.** The model can be used in experimental urology to study the role of chronic pelvic varicose in the course and occurrence of urological diseases against its background, this model can also be used for preclinical studies of drugs.

Authors declare lack of the possible conflicts of interests.

**ЛИТЕРАТУРА**

- Капто А.А., Жуков О.Б. Варикозная болезнь малого таза у мужчин (обзор литературы). *Андрология и генитальная хирургия* 2016;17(2): 10-19.
- Цуканов Ю.Т., Цуканов А.Ю., Левданский Е.Г. Поражение тазовых органов при вторичном варикозном расширении вен малого таза. [The disorders of the pelvic organs with secondary varicose veins of the pelvis]. *Ангиология и сосудистая хирургия* 2015;21(2): 94-100.
- Хоменко Н.Е., Восканян Ю.Э., Гаспарян С.А. Варикозная болезнь вен малого таза: этиология, патогенез, диагностика, лечение. *Акушерство и гинекология* 2006;(6):8-10
- Гаврилов С.Г., Бутенко О.И., Черкашин М.А. Варикозная болезнь вен малого таза: современное состояние проблемы. *Анналы хирургии* 2003;(1):7-12
- Инасаридзе Г.З. Крайние типы изменчивости мочепоолового венозного сплетения и их клиническое значение: дис. ... д-ра мед. наук; 1940.
- Куренной Н.В., Особенности строения мочепоолового венозного сплетения: автореф. дис. ... канд. мед. наук; Киев, 1967. 18 с.
- Цуканов Ю.Т., Цуканов А.Ю. Дисплазия соединительной ткани как морфофункциональная основа формирования флеботатии и варикозной болезни. *Регионарное кровообращение и микроциркуляция* 2002;1(3 (5)): 44-47.

- Бокерия Л.А., Затевахин И.И., Кириенко А.И., Андрияшкин А.В., Андрияшкин В.В., Арутюнов Г.П. и др. Российские клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике венозных тромбозомболических осложнений. *Флебология* 2013;(4,выпуск 2):1-52
- Тиктинский О.Л., Михайличенко В.В. Андрология СПб.: Медиа Пресс;1999. 431 с.
- Зароченцева Н.В., Титченко Л.И., Титченко Ю.П., Меньшикова Н.С., Кашина Е.С. Применение Флебодиа 600 у пациенток с варикозным расширением вен малого таза и синдромом тазовых болей. *Российский вестник акушера-гинеколога* 2011;(3):61-64.
- Цуканов Ю.Т., Цуканов А.Ю., Баженов В.Н., Корниенко И.Ф., Василевич В.В. Медикаментозная коррекция негативных флеботропных эффектов гормонозаместительной терапии у женщин. *Ангиология и сосудистая хирургия* 2009;15(3):87-91.
- Ramelet AA, Boisseau MR, Allegra C. Venoprotective drugs in the management of chronic venous disease. An international consensus statement: current medical position, prospective views and final resolution. *ClinHemorheolMicrocirc* 2005; 33(4): 309 - 319.
- Цуканов Ю.Т., Цуканов А.Ю., Рудченко Н.В., Ахметов Д.С., Алябушев С.Ф., Васильева А.В. Способ создания стойкого венозного полнокровия в малом тазау у лабораторных животных. Патент РФ № 2612832, 13.03.2017

**REFERENCES (1-11, 13)**

- Kapto A.A., Zhukov O.B. Varikoznaya bolezn malogo taza u muzhchin (obzor literatury). [Varicose veins in the male small pelvis (a review of literature)]. *Andrologiya i genitalnaya hirurgiya* 2016;17(2): 10-19.
- Tsukanov Yu.T., Tsukanov A.Yu., Levdanskiy E.G. Porazhenie tazovykh organov pri vtorichnom varikoznom rasshirenii ven malogo taza. *Angiologiya i sosudistaya hirurgiya* 2015;21(2): 94-100.
- Homenko N.E., Voskanyan Yu.E., Gasparyan S.A. Varikoznaya bolezn ven malogo taza: etiologiya, patogenez, diagnostika, lechenie. [Small pelvic varicosity: etiology, pathogenesis, diagnosis, treatment Original Articles]. *Akusherstvo i ginekologiya* 2006;(6):8-10
- Gavrilov S.G., Butenko O.I., Cherkashin M.A., Varikoznaya bolezn ven malogo taza: sovremennoe sostoyanie problemy. *Annalyi hirurgii* 2003;(1):7-12
- Inasaridze G.Z. Kraynie tipy izmenchivosti mocheopolovogo venoznogo spleteniya i ih klinicheskoe znachenie: Dr. Med. Sci [dissertation]; 1940.
- Kurennoy N.V., Osobennosti stroeniya mocheopolovogo venoznogo spleteniya: Cand. Med. Sci. [thesis]; Kiev, 1967. 18 s.
- Tsukanov Yu.T., Tsukanov A.Yu. Displaziya soedinitelnoy tkani kak morfofunktsionalnaya osnova formirovaniya flebotatii i varikoznoy boleznii. [Connective tissue dysplasia as a morphofunctional basis for the formation of

- Bokeriya L.A., Zatevahin I.I., Kirienko A.I., Andriyashkin A.V., Andriyashkin V.V., Arutyunov G.P. i dr. Rossiyskie klinicheskie rekomendatsii po diagnostike, lecheniyu i profilaktike venoznykh tromboembolicheskikh oslozhneniy. *Flebologiya* 2013;(4,vyipusk 2):1-52
- Tiktinskiy O.L., Mihaylichenko V.V. *Andrologiya*. SPb.: Media Press;1999. 431 p.
- Zarochentseva N.V., Titchenko L.I., Titchenko Yu.P., Menshikova N.S., Kashina E.S. Primenenie Flebodia 600 u patsientok s varikoznym rasshireniem ven malogo taza i sindromom tazovykh boley. [Use of Phlebodia 600 in patients with small pelvic varices and pelvic pain syndrome]. *Rossiyskiy vestnik akushera-ginekologa* 2011;(3):61-64.
- Tsukanov Yu.T., Tsukanov A.Yu., Bazhenov V.N., Kornienko I.F., Vasilevich V.V. Medikamentoznaya korrektsiya negativnykh flebotropnykh effektov gormonozamestitelnoy terapii u zhenschin. [Drug-mediated correction of negative phlebotropic effects of hormone replacement therapy in women] *Angiologiya i sosudistaya hirurgiya* 2009;15(3):87-91.
13. Tsukanov Yu.T., Tsukanov A.Yu., Rudchenko N.V., Ahmetov D.S., Alyabushov S.F., Vasileva A.V. Sposob sozdaniya stoykogo venoznogo polnokroviya v malom tazu u laboratornykh zhivotnykh. Patent RF # 2612832, 13.03.2017

# Химико-фармацевтическое исследование оригинальных и воспроизведенных препаратов тамсулозина

А.В. Москалев<sup>1</sup>, А.Г. Огиенко<sup>2,3,4</sup>, С.А. Мызь<sup>2,5</sup>, А.А. Огиенко<sup>2,6</sup>, В.С. Гладких<sup>1</sup>

<sup>1</sup> ООО «ЭОЛ Лабс»

<sup>2</sup> Новосибирский Государственный Университет

<sup>3</sup> Институт неорганической химии им. А.В. Николаева СО РАН, Новосибирск

<sup>4</sup> Лаборатория трансляционной медицины, Новосибирский Государственный Медицинский Университет

<sup>5</sup> Институт химии твердого тела и механохимии СО РАН (ИХТТМ СО РАН)

<sup>6</sup> Институт молекулярной и клеточной биологии СО РАН (ИМКБ СО РАН)

## Сведения об авторах:

Москалев А.В. – ООО «ЭОЛ Лабс», e-mail: andrei.v.moskalev@gmail.com

Moskalev A.V. – «EOL Labs» Ltd, e-mail: andrei.v.moskalev@gmail.com

Огиенко А.Г. – Новосибирский Государственный Университет; Институт неорганической химии им. А.В. Николаева СО РАН, Новосибирск; Лаборатория трансляционной медицины, Новосибирский Государственный Медицинский Университет

Огиенко А.А. – Novosibirsk State University; A.V. Nikolaev Inorganic Chemistry Institute of Siberian Branch of Russian Academy of Sciences; Translational Medicine Laboratory, Novosibirsk State Medical University

Мызь С.А. – Новосибирский Государственный Университет; Институт химии твердого тела и механохимии СО РАН (ИХТТМ СО РАН)

Муз С.А. – Novosibirsk State University; Новосибирский Государственный Университет; Institute of Solid State Chemistry and Mechanochemistry of Siberian Branch of Russian Academy of Sciences

Огиенко А.А. – Новосибирский Государственный Университет; Институт молекулярной и клеточной биологии СО РАН (ИМКБ СО РАН)

Огиенко А.А. – Novosibirsk State University; Institute of Molecular and Cell Biology of Siberian Branch of Russian Academy of Sciences

Гладких В.С. – ООО «ЭОЛ Лабс»

Gladkikh V.S. – «EOL Labs» Ltd

**Д**оброкачественная гиперплазия предстательной железы (ДГПЖ) является одним из наиболее распространенных заболеваний у мужчин трудоспособного и репродуктивного возраста. Клиническая картина ДГПЖ может быть очень разнообразной, начиная от бессимптомного протекания и заканчивая выраженным нарушением качества жизни. Хотя выраженные клинические проявления обнаруживаются только у 14% мужчин до 40 лет, с возрастом распространенность ДГПЖ резко возрастает [1]. Для многих больных основными объективными проявлениями болезни являются нарушения мочеиспускания – учащение и затруднение, появление императивных позывов и чувство неполного опорожнения мочевого пузыря [2]. Боль и симптомы ирритативного или затрудненного мочеиспускания могут быть обусловлены обструкцией нижних мочевыводящих путей, вызванной, в свою очередь, дисфункцией шейки мочевого пу-

зды, сфинктера, стриктурой уретры или дисфункциональным мочеиспусканием с высоким уретральным давлением [3]. Таким образом, некоторые формы заболевания связаны с первичным нарушением функции симпатической нервной системы и гиперактивностью альфа-1-адренорецепторов. Турбулентное мочеиспускание с высоким внутриуретральным давлением вызывает рефлюкс мочи в протоки и долики предстательной железы, который может стимулировать стерильную воспалительную реакцию [4].

Лекарственные средства на основе  $\alpha 1$ -адреноблокаторов в настоящее время активно используются как препараты первого выбора при лечении симптомов со стороны нижних мочевыводящих путей (СНМП). Блокада  $\alpha 1$ -адренорецепторов приводит к расслаблению гладкомышечных клеток стромы предстательной железы, что приводит к уменьшению симптомов обструкции. Тамсулозин блокирует  $\alpha 1$ - и  $\alpha 1d$ -адренорецепторы, что позволяет ему эффективно бороться со всеми СНМП, при этом сосу-

дистые осложнения возникают редко, в связи с малым влиянием на  $\alpha 1b$ -адренорецепторы. В настоящее время в России активно применяются более девяти Тамсулозин-содержащих препаратов [5], выпускаемых различными производителями. Однако комплексное терапевтическое действие Тамсулозина может быть эффективным только при достижении необходимой концентрации действующего вещества в крови и ее удерживании в течение заданного времени. Одним из ключевых факторов, обеспечивающим необходимую концентрацию препарата, является механизм контролируемого высвобождения. В связи с чем, целью нашей работы было проведение сравнительного исследования физико-химических и фармацевтико-технологических характеристик оригинальных и воспроизведенных препаратов тамсулозина.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Объектами исследования являлись оригинальные и воспроизведенные препараты тамсулозина,

выпускаемые в виде капсул («Омник», «Профлосин», «Фокусин», «Тамсулозин-OBL», «Тамсулозин (Вертекс)», «Тамсулозин Канон», «Омсулозин», «Тулозин») и таблеток («Омник Окас», «Тамсулозин Ретард»).

Изучение физико-химических характеристик включало исследование гранулометрического состава содержимого капсул методом оптической микроскопии, исследование морфологии пленочного покрытия /материала ядер таблеток и содержимого капсул методом сканирующей электронной микроскопии, исследование фазового состава пленочных оболочек, материала ядер таблеток и содержимого капсул методами порошковой рентгеновской дифракции и рамановской спектроскопии [6].

#### **Анализ фармацевтико-технологических характеристик**

Исследование включало анализ внешнего вида таблеток и капсул, определение средней массы и отклонений в массе таблеток и содержимого капсул (ГФ XIII ОФС.1.4.2.0009.15), прочность на раздавливание (ГФ XIII ОФС.1.4.2.0009.15), распадаемость таблеток и капсул (ГФ XIII ОФС.1.4.2.0013.15), изучение динамики растворения.

#### **Метод сканирующей электронной микроскопии**

Метод сканирующей электронной микроскопии (СЭМ) позволяет одновременно исследовать размеры и форму частиц, распределение частиц по размерам, а также получить изображение объекта в широком диапазоне увеличений.

Электронные микрофотографии образцов были получены с использованием настольного сканирующего электронного микроскопа ТМ-1000 (Hitachi). Для получения проводящей поверхности проводили напыление Au (толщина слоя 8 нм) в вакууме с использованием комплекса для напыления на препараты токопроводящих пленок (JFC-1600 Auto Fine Coater, Jeol).

#### **Метод рамановской спектроскопии**

Рамановская спектроскопия – неконтактный и неразрушающий метод анализа, позволяющий сохранить исследуемый образец для повторного многократного анализа с целью подтверждения результата. Для проведения анализа требуется минимальное количество материала, поскольку зондирующее излучение фокусируется в пятно диаметром около 2 мкм. Именно рамановская спектроскопия стала стандартным методом идентификации контрафактных лекарственных средств. В США она успешно применяется для контроля процесса производства фармацевтических препаратов в соответствии с требованиями управления по контролю за продуктами и лекарствами (FDA) [6].

Раман-спектры регистрировались на спектрометре LabRAM HR Evolution (Horiba, Франция) оборудованном многоканальным CCD-детектором, охлаждаемым жидким азотом. Спектры возбуждались линией 514 нм Ar<sup>+</sup>-лазера мощностью около 1 мвт на поверхности образца. Спектры получены в геометрии обратного рассеяния с использованием микроскопа и диаметром пятна лазерного света на поверхности образца около 2 мкм. Спектральное разрешение спектрометра устанавливалось 3,0 см<sup>-1</sup>.

#### **Порошковая рентгеновская дифракция**

Метод порошковой рентгеновской дифракции используется для идентификации различных фаз в их смеси на основе анализа дифракционной картины образца.

Образец (пленочная оболочка/ядро таблетки; содержимое капсул) тщательно растирали в агатовой ступке и помещали в кювету дифрактометра Bruker D8 Advance ( $\lambda = 1.5406 \text{ \AA}$ ). Порошковые дифрактограммы были записаны в режиме  $2\theta$  сканирования в интервале 3-60 градусов с шагом 0,01 градуса при комнатной температуре (+20°C).

Отсутствие связанных асбестов в тальке было показано согласно ГФ XIII ФС.2.2.0017.15 «Тальк» (присутствие амфиболов определяют по наличию на дифрактограмме пиков в диапазоне  $2\theta$ :  $10,5 \pm 0,1^\circ$ , а присутствие серпентинов – по наличию пиков в диапазонах  $2\theta$ :  $12,1 \pm 0,1$ ,  $24,3 \pm 0,1^\circ$ ).

#### **Изучение динамики растворения**

Тест «растворение» проводили по фармакопее США (USP, Tamsulosin Hydrochloride Capsules, 2016, test 7) в аппарате «лопастная мешалка» (Varian 705 DS, США) со специальным проводочным приспособлением, препятствующим всплыванию капсул. Количество тамсулозина, перешедшего в среду растворения, определяли методом высокоэффективной жидкостной хроматографии («МилиХром А-02», ЗАО «Эконова»).

## **РЕЗУЛЬТАТЫ**

На предварительном этапе исследования было проведено сравнение составов лекарственных препаратов тамсулозина, выпускаемых в виде таблеток с контролируемым высвобождением и капсул с модифицированным высвобождением.

Согласно инструкции к препарату [5], основой таблеток «Омник Окас» являются полиэтиленгликоли. В технологии производства твердых лекарственных форм (в данном случае, таблеток), они относятся к классу «связующих» вспомогательных веществ для таблетирования [7]. Так же их используют как пластификаторы, препятствующие разрушению, и как солибилизаторы – вспомогательные вещества для улучшения абсорбции активной основы при грануляции плавлением. Следует отметить, что для распадающихся в желудке таблеток с увеличением содержания связующих веществ ухудшается распадаемость таблеток и скорость высвобождения лекарственного вещества [7]. Таким образом, в случае таблеток препарата «Омник Окас» (таблетки) ■

с контролируемым высвобождением), на основании указанных выше данных следует ожидать некоторых особенностей. Во-первых, значительного превышения прочности таблеток (минимум 3-4х) относительно рекомендованных минимальных значений (ГФ XIII ОФС.1.4.2.0011.15). Во-вторых, вследствие достаточно высоких температур плавления (65-72°C для полимеров с молекулярной массой >2000) и отсутствия разрыхляющих вспомогательных веществ в рецептуре таблетки (в данном случае в них нет необходимости), все рекомендованные времена в тестах распадаемости (ГФ XIII ОФС.1.4.2.0013.15) будут существенно превышены. В-третьих, само поведение таблеток в тесте будет отличаться от поведения желудочно-растворимых таблеток («набухание/образование геля/расширение/растворение» вместо распада таблетки и последующего растворения).

Основой таблеток «Тамсулозин Ретард» являются гипромеллоза (гидроксипропилметилцеллюлоза, ГПМЦ) и микрокристаллическая целлюлоза (МКЦ). МКЦ широко используется в производстве твердых лекарственных форм в основном в качестве наполнителя, также проявляющего связующие и улучшающие скольжение свойства [8]. ГПМЦ, в зависимости от сорта, может использоваться как компонент пленочного покрытия, связующий агент, дезинтегратор, а также как гидрофильный матричный агент. Основным преимуществом матричных таблеток с использованием ГПМЦ является легкость управления профилем растворения с помощью выбора специфического сорта с определенной вязкостью, изменения содержания ГПМЦ в таблетке и размера (и прочности) таблетки.

Пленочное покрытие таблеток обоих препаратов относится к типу желудочно-растворимого, и используется в большей степени для улучшения потребительских качеств таблетки.

Таким образом, полная замена основы таблетки в препарате «Там-

сулозин Ретард» по сравнению с «Омник Окас», в принципе, не является препятствием для создания дженерика со сходным профилем высвобождения, вследствие возможности варьирования достаточно большого количества параметров как самой таблетки (размер/форма/прочность), так и состава таблеточной массы. Однако в связи с меньшей массой таблетки, с меньшей массой твердой дисперсной системы на базе ГПМЦ (являющейся основой матрикса таблетки), и с большей массовой долей тамсулозина («Омник Окас»: 0,1607 % (400 мкг/248,85 мг); «Тамсулозин Ретард»: 0,3125% (400 мкг/128 мг)) можно предположить, что величины прочности таблеток будут сильно превышены относительно не только рекомендованных минимальных значений, но и относительно таблеток препарата «Омник Окас»

Сравнение инструкций к препаратам тамсулозина, выпускаемых в форме капсул [5], показал, что все они относятся к типу капсул с модифицированным высвобождением (имеют в составе оболочки или содержимого специальные вспомогательные вещества, предназначенные для изменения скорости или места высвобождения действующих веществ). Классификация по составу основы содержимого капсул (пеллеты/гранулы) выбранных для исследования препаратов дает возможность разделить их на две группы:

1. В качестве инертной основы используется МКЦ («Омник», «Профлосин», «Фокусин», «Омсулозин», «Тулозин»)

2. В качестве инертной основы используется сахароза («Тамсулозин-ОВЛ», «Тамсулозин (Вертекс)», «Тамсулозин Канон»).

Несмотря на то, что для всех препаратов основой (носителем) содержащей тамсулозин твердой дисперсной системы [9] являются сополимеры метакриловой кислоты (МАК) и этилакрилата (полиметилметакрилаты (ПММА)), распределе-

ние этого компонента между ядром и оболочкой в явном виде указано только для препаратов: «Фокусин» (ядро и оболочка), «Тамсулозин-ОВЛ» (только оболочка), «Тамсулозин (Вертекс)» (только оболочка), «Омсулозин» (ядро и оболочка). Помимо использования как компонента оболочек таблеток, ПММА может применяться и в качестве матрицы для создания лекарственных форм, обеспечивающих замедленное высвобождение действующего вещества в организме человека, тем самым продлевая его терапевтический эффект.

Таким образом, уже на основании рассмотренных данных можно сделать следующие предположения:

1. Вследствие практически 10-кратного различия в количестве основы содержащей тамсулозин твердой дисперсной системы препаратов «Омник» (400мкг/42,5мг/распределено по всей грануле) и «Тамсулозин (Вертекс)» (400мкг/4,8мг/оболочка пеллеты), именно в этом случае следует ожидать значительных различий в количестве высвободившегося тамсулозина в различных контрольных точках от начала испытания.

2. Пеллеты препарата «Тамсулозин-ОВЛ» должны иметь наибольшую толщину оболочки (причем действующее вещество может находиться только в оболочке). Необходимость предотвратить растворение оболочки в желудке (требуются ПММА, придающие оболочке желудочно-резистентные свойства) и наличие в составе оболочки ГПМЦ (17,5 % масс.) дает возможность предположить низкое количество высвободившегося тамсулозина на первой контрольной точке через 2 часа после начала испытания (2 часа в 0,1 Н HCl) и превышение на следующей контрольной точке.

Результаты проведенных экспериментов показали, что по показателям подлинности, средней массы и отклонений в массе таблеток / содержимого капсул, различий между всеми исследованными препара-

тами выявлено не было. Для всех исследованных препаратов не было зафиксировано наличия примесей кристаллических фаз, не соответствующих заявленному составу. Для препаратов, содержащих тальк в составе оболочки таблеток («Тамсулозин Ретард») / оболочки (либо пеллеты и оболочки) содержимого капсул препаратов «Омник» (производства ЗАО «ОРТАТ» и ЗАО «ЗиО-Здоровье»), «Профлосин», «Фокусин», «Тамсулозин-ОВЛ», «Тамсулозин Канон», «Омсулозин» и «Тулозин», было показано отсутствие связанных асбестов.

Разрушающая сила для таблеток препаратов «Омник Окас» ( $122 \pm 10$  Н) и «Тамсулозин Ретард» ( $143 \pm 17$  Н) превышает минимальное рекомендованное значение (30 Н) для таблеток данных диаметров ( $\varnothing 9, \varnothing 7$ ). Вычисленные на основании полученных данных величины прочности таблеток [10, 11] значительно превышают как рекомендованные ( $0,5$  МПа) для данных диаметров («Омник Окас»: в 4 раза ( $2,0$  МПа); «Тамсулозин Ретард»: в 9 раз ( $4,54$  МПа)), так и прочности представленных на российском рынке таблеток некоторых препаратов близкого размера. Вследствие отсутствия полимеров с рН-зависимым высвобождением в рецептурах таблеток, использование подобной твердой дисперсной системы тамсулозина на основе «пластификаторов» («Омник Окас»), либо гипромеллозы («Тамсулозин Ретард») дает возможность модифицировать (продолжить) высвобождение тамсулозина только за счет отсутствия «разрыхляющих» вспомогательных веществ и создания таблеток высокой прочности, что должно изменить характер растворения таблеток (медленное «набухание» с последующим медленным растворением вместо быстрого распада таблеток).

Наибольшее значение прочности (среднее значение  $22 \pm 4$  Н) зафиксировано для содержимого капсул препарата «Омсулозин», что может быть связано с наибольшим (среди

всех исследованных препаратов) содержанием полимерной основы (сополимер метакриловой кислоты и этилакрилата, 28,7 масс. %) и наименьшим содержанием МКЦ. Наименьшие значения прочности (средние значения: 6 Н и менее) содержимого капсул зафиксированы для препаратов, содержащих сахарозу в качестве основного (или единственного) компонента «инертных пеллет».

Экспериментами по определению времени распадаемости было показано, что таблетки препаратов «Омник Окас» и «Тамсулозин Ре-

тард» полностью растворяются через 12 часов после начала эксперимента (через 10 часов после замены среды растворения). Оболочки капсул всех препаратов не имеют желудочно-резистентного покрытия. Пролонгированное высвобождение тамсулозина в этом случае достигается наличием полимерного носителя с рН-зависимой растворимостью, входящего в состав самих пеллет, либо их оболочки.

Результаты гранулометрического анализа содержимого капсул представлены на рисунке 1. Для

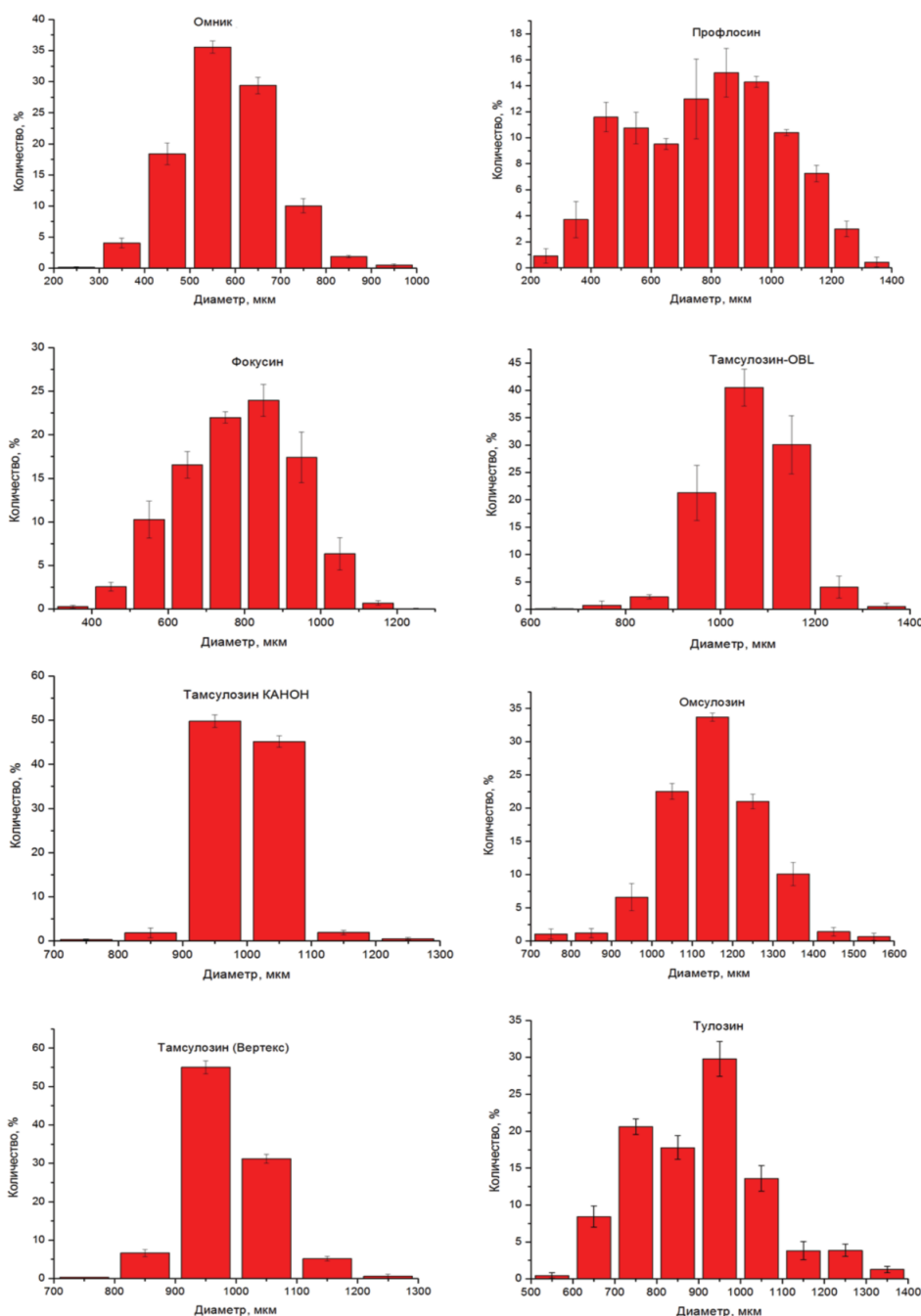


Рис. 1. Гранулометрический состав содержимого капсул исследуемых препаратов

группы препаратов с использованием сахарозы в качестве инертной основы («Тамсулозин-ОВЛ», «Тамсулозин (Вертекс)», «Тамсулозин Канон») характерно довольно узкое распределение гранул/пеллет по размерам (размеры 900-1200 мкм). В то же время для препаратов с использованием МКЦ в качестве инертной основы пеллет («Омник», «Профлосин», «Фокусин», «Омсулозин», «Тулозин») характерно наличие большего числа пеллет меньшего размера и, как следствие, более широкое распределение по размерам. Данные изменения могут быть связаны с технологическими затруднениями, возникающими на одном или нескольких этапах при использовании пеллет из сахарозы меньшего размера: а) при гранулировании либо подсушивании (разрушение/пыление); б) нанесении покрытия (пыление/слипание частиц).

Изменение распределения частиц содержимого капсул по размерам (например, со среднего размера 600 мкм до 1100 мкм) даже при сохранении рецептуры (для любого из препаратов) повлечет за собой изменение профиля высвобождения (снижение) вследствие:

- на ранних стадиях растворения – уменьшения удельной поверхности;
- на поздних стадиях растворения – увеличения радиуса частиц при том же соотношении анионной/нейтральной форм сополимеров (при условии сохранения рецептуры).

Таким образом, уже только изменение гранулометрического состава повлечет за собой необходимость корректировки рецептуры для обеспечения заданного профиля высвобождения. Полное же изменение списка используемых вспомогательных веществ повлечет за собой необходимость решения многопараметрической задачи подбора носителей и порядка их смешивания, растворителей для увлажнения, физико-химических характе-

ристик комбинации сополимеров (сюда же включаем необходимость определения соотношения сополимеров), размера и прочности инертных гранул (при их использовании), состава и физико-химических характеристик оболочки.

На основании полученных данных можно предположить, что подобие составов препаратов «Омник», «Профлосин», «Фокусин» и распределения содержимого капсул по размерам дает возможность более простого решения задачи по обеспечению заданного профиля высвобождения тамсулозина из этих дженериковых аналогов и так же более простой способ влияния на высвобождение тамсулозина на первой контрольной точке (снижение): использование для создания пленочной оболочки преимущественно анионной формы сополимеров МАК. В свою очередь, наличие меньшего числа частиц большего размера, при содержании включающей тамсулозин твердой дисперсной системы на основе сополимеров МАК только в составе оболочки («Тамсулозин-ОВЛ» и «Тамсулозин (Вертекс)») делает обеспечение требуемого профиля высвобождения более сложной задачей. Дополнительное же пропитывание инертных пеллет раствором тамсулозина (для чего необходимо подобрать органический растворитель, с которым растворимость сахарозы отлична от 0; в противном случае дополнительное пропитывание приведет только к пылению и неравномерному содержанию тамсулозина) с целью обеспечить высвобождение в отделах желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) с высокими значениями рН, мы считаем маловероятным вследствие того, что оно не только не гарантирует пролонгированного высвобождения (хорошая растворимость сахарозы), но и повлечет за собой:

- необходимость использования только анионной формы сополимеров в рецептуре оболочки пеллет для предотвращения их рас-

творения в желудке. Следствием этого будут близкие к 0% значения величин высвобождения на первой контрольной точке и почти полное высвобождение во второй контрольной точке, либо

- необходимость использования двухслойного покрытия либо комбинации сополимеров в анионной и нейтральной формах для обеспечения отличного от 0% высвобождения в желудке, опять же с последующим быстрым высвобождением во второй контрольной точке.

Таким образом, на основании результатов экспериментов по определению гранулометрического состава, по определению прочности содержимого капсул и анализа составов пеллет исследованных препаратов, в случае препарата «Тамсулозин (Вертекс)» следует ожидать значительных различий в количестве высвободившегося тамсулозина на первой контрольной точке после смены буфера (2 часа в фосфатном буфере) (существенное превышение либо практически полное высвобождение).

Исследование с использованием метода сканирующей электронной микроскопии показало, что ядра таблеток препарата «Тамсулозин Ретард» отличаются от ядер таблеток «Омник Окас» практически плоскими поверхностями сколов и отсутствием межзерновых трещин, что свидетельствует о применении существенно больших усилий прессования и подтверждается большими, чем для таблеток «Омник Окас», значениями прочности таблеток.

Исследование содержимого капсул показало, что гранулы/пеллеты всех исследованных препаратов имеют пленочную оболочку, даже в случаях, когда это явно не указано в инструкциях к препаратам. Наименьшую толщину пленочной оболочки имеют гранулы препарата «Омник» (производства ЗАО «ОРТАТ» и ЗАО «ЗиО-Здоровье») (~ 3 мкм) и пеллеты пре-

парата «Тулозин» (5 мкм). Наибольшую толщину пленочного покрытия (до 50 мкм) имеют таблетки препарата «Тамсулозин-ОВЛ» (рис. 2).

Анализ внутреннего строения гранул/пеллет позволяет разделить препараты на 3 группы (рис. 2):

1. Умеренно-плотная волокнистая структура (все препараты, содержащие МКЦ в качестве инертного наполнителя).

2. Однородная плотная структура с наличием небольшого количества полостей («высохшая паста»): «Тамсулозин (Вертекс)».

3. Неоднородное строение гранул/пеллет в направлении от центра к поверхности: кристаллы (сферонизованные, 10-20 мкм) в центре, однородная плотная структура на

поверхности: «Тамсулозин-ОВЛ», «Тамсулозин Канон».

Основой инертных пеллет групп 2 и 3, согласно инструкциям к препаратам, является сахароза. Вероятно, причиной неоднородного строения является меньшее количество увлажняющего агента (вода) при изготовлении инертных пеллет в случае препаратов «Тамсулозин-ОВЛ», «Тамсулозин Канон». С использованием метода рамановской спектроскопии было проведено исследование неоднородности строения гранул/пеллет в направлении от центра к поверхности препаратов «Тамсулозин-ОВЛ» и «Тамсулозин Канон», которое показало, что наблюдавшиеся на снимках СЭМ сферизованные кристаллы относятся к фазам сахарозы и крахмала, входящих в состав «инертных пеллет»

этих препаратов. Материал пеллет препарата «Тамсулозин (Вертекс)» был идентифицирован как сахароза.

Испытание «Растворение» предназначено для определения количества действующего вещества, которое в условиях, указанных в фармакопейной статье или нормативной документации, за определенный промежуток времени должно высвободиться в среду растворения из твердой дозированной лекарственной формы. Испытание «Растворение» проводится при контроле качества лекарственной формы для подтверждения постоянства ее свойств и надлежащих условий производственного процесса.

По результатам теста «Растворение» препараты «Профлосин» и «Фокусин» имеют сходные профили

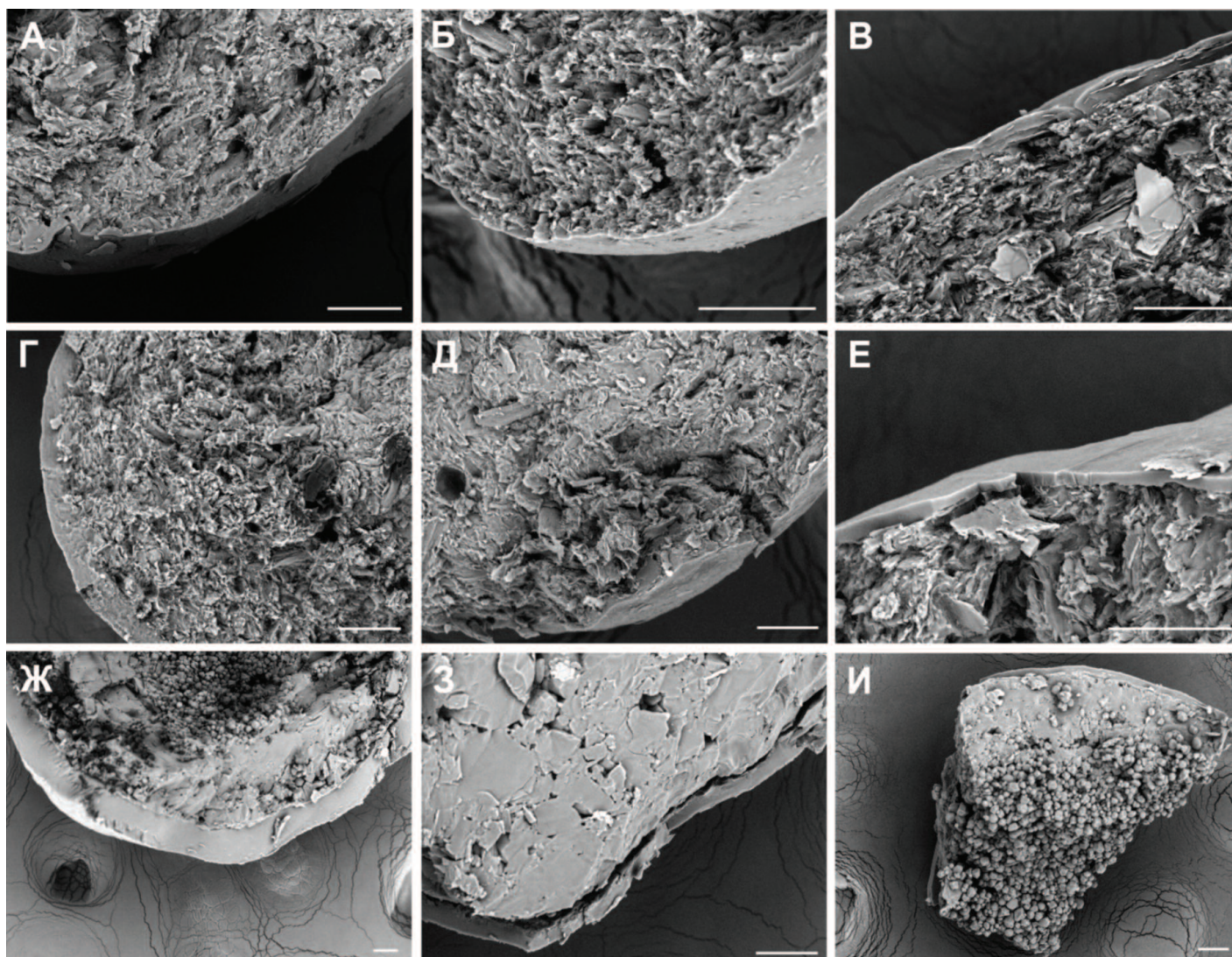


Рис. 2. Характерные микрофотографии содержимого капсул препаратов «Омник» (ЗАО «ОРТАТ») (А), «Омник» (ЗАО «ЗиО-Здоровье») (Б), «Профлосин» (В), «Фокусин» (Г), «Омсулозин» (Д), «Тулозин» (Е), «Тамсулозин-ОВЛ» (Ж), «Тамсулозин (Вертекс)» (З), «Тамсулозин Канон» (И). Масштабный отрезок 50 мкм

высвобождения и достоверно отличаются от препарата «Омник» (рис. 3). Так, на основании низких значений высвобождения тамсулозина в первой контрольной точке («Профлосин»: 1,4%, коэффициент вариации 50%; «Фокусин»: 0,7%; коэффициент вариации 57%), можно предположить более позднее начало действия этих препаратов. Кроме того, быстрое высвобождение при смене среды растворения (содержимое капсулы попадает в отделы ЖКТ с высокими pH (кишечник)) и резкий рост концентрации тамсулозина (десятки раз по сравнению с 2,8-кратным в случае «Омник») увеличивает вероятность побочных эффектов (токсического действия) вследствие возможного превышения минимальной токсической концентрации [7].

Для препаратов «Омсулозин» и «Тулозин» также характерны низкие величины высвобождения тамсулозина на первой контрольной точке («Омсулозин»: 5,3 %, коэффициент вариации: 19%; «Тулозин»: 7,2%, коэффициент вариации: 7%), укладываемые, тем не менее, в рекомендованный (USP) диапазон величины высвобождения для первой контрольной точки (5÷25 %).

Таким образом, только препараты «Омник», «Омсулозин» и «Тулозин» успешно проходят тест рас-

творения и соответствуют рекомендованным (USP) значениям высвобождения активного ингредиента.

В работе [12], посвященной разработке прецизионного экспресс-метода определения высвобождения тамсулозина с использованием ВЭЖХ, было показано полное отсутствие высвобождения тамсулозина из оригинального препарата «Omnis» даже при выдерживании в течение 12 часов в кислой среде (pH=1,2). Этим авторы работы [12] объясняют длительный период достижения максимальной концентрации тамсулозина в плазме крови ( $t_{max} \sim 6$  часов, здоровые добровольцы) при его быстрой адсорбции из ЖКТ, о чем сообщалось в обзоре С. I. Dunn с соавт. [13]. Следует отметить, что все дженериковые аналоги препарата «Омник» с преимущественным использованием МКЦ в качестве инертной основы имеют сходные с «ранним» препаратом «Omnis» профили высвобождения (рис. 3) [12]. Мы предлагаем этому следующее объяснение: накопленные за первые 10 лет применения оригинального препарата данные (эффективность, фармакокинетические параметры, наличие и частота побочных эффектов, так же как и корреляции между этими параметрами) привели к необходимости изменения профиля

высвобождения тамсулозина из содержимого капсул «Омник». Следует отметить простоту и изящность решения поставленной задачи: в данном случае профиль высвобождения однозначно задается изменением соотношения «нейтральной» и «анионной» форм используемых сополимеров (см., например [14, 15]). Для подтверждения данной гипотезы необходимо сравнить полученный в данной работе профиль высвобождения тамсулозина из капсул препарата «Омник» (РФ), с профилями высвобождения тамсулозина из капсул препаратов «Flomax®» или «Omnis®» (ЕС / США).

Параметры высвобождения тамсулозина из капсул препаратов с преимущественным использованием сахарозы в качестве инертной основы («Тамсулозин-ОВЛ», «Тамсулозин (Вертекс)», «Тамсулозин Канон») не соответствуют рекомендованным (USP) значениям высвобождения активного ингредиента (рис. 4). Таким образом, все препараты этой группы не проходят тест растворения.

Например, высвобождение тамсулозина на первой контрольной точке через 2 ч от начала испытания соответствует рекомендованному только для капсул препарата «Тамсулозин (Вертекс)» (24,3%; рекомен-

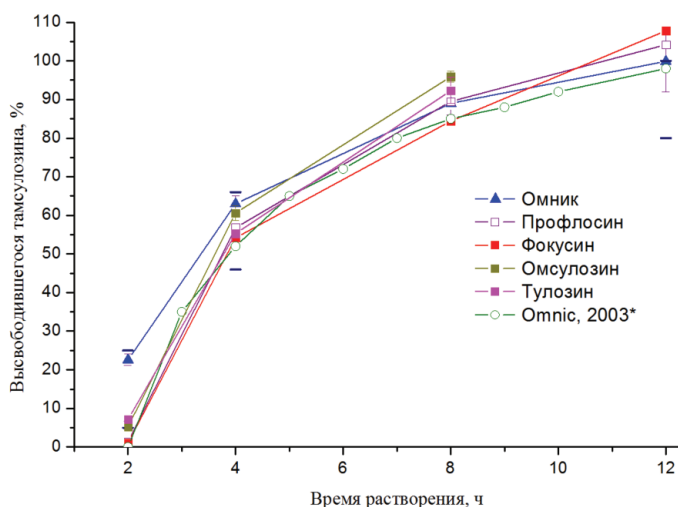


Рис. 3. Сравнение профилей высвобождения тамсулозина из капсул препаратов с преимущественным использованием МКЦ в качестве инертной основы, полученных в данной работе, с данными, полученными для препарата «Omnis» [12]. Рекомендованные параметры высвобождения тамсулозина (согласно USP) отмечены темно-синими штрихами

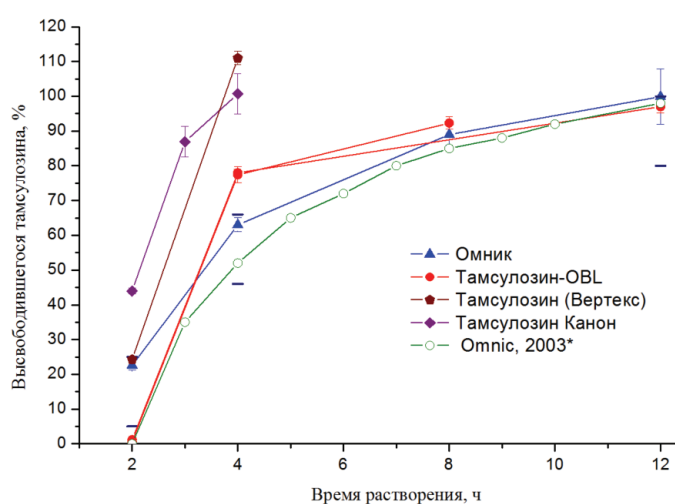


Рис. 4. Сравнение профилей высвобождения тамсулозина из капсул группы препаратов, с использованием сахарозы в качестве инертной основы, с препаратом «Омник», и с данными, полученными для препарата «Omnis» [12]. Рекомендованные параметры высвобождения тамсулозина (согласно USP) отмечены темно-синими штрихами



дованный диапазон: 5÷25 %). В случае препаратов «Тамсулозин-OBL» и «Тамсулозин Канон» значения высвобождения тамсулозина на первой контрольной точке существенно ниже (~ 1 %) и выше (44%) рекомендованных. Для препарата «Тамсулозин-OBL» высвобождение тамсулозина во второй контрольной точке существенно превышает рекомендованное (рис. 4). Для препаратов «Тамсулозин (Вертекс)» и «Тамсулозин Канон» полное высвобождение тамсулозина было зафиксировано уже во второй контрольной точке (2ч после замены среды на pH=7,4; рекомендовано: 44÷66%): 111,0 и 100,7%, соответственно. Одним из объяснений превышения измеренной величины высвобождения тамсулозина над заявленной дозировкой для препарата «Тамсулозин (Вертекс)» может быть очень малое количество основы содержащей тамсулозин твердой дисперсной системы (практически в 10 раз меньше относительно препарата «Омник»). В таком случае, изменение массы сополимера на 1 мг приведет к относительной ошибке в 2,3% для препарата «Омник» и 21% – для «Тамсулозин (Вертекс)». В случае препарата «Тамсулозин Канон» было дополнительно определено высвобождение тамсулозина через 1 час после замены среды на pH=7,4: величина высвобождения (86,9%) также оказалась на уровне рекомендованной величины высвобождения в третьей контрольной точке (10 ч после замены среды на pH=7,4; рекомендовано: не менее 80%). Вследствие быстрого высвобождения тамсулозина, мы предполагаем, во-первых, увеличение вероятности побочных эффектов вследствие резкого роста концентрации тамсулозина в плазме крови пациентов за счет быстрого высвобождения при смене среды растворения (содержимое капсулы попадает в отделы ЖКТ с высокими pH (кишечник)), а во-вторых, наименьшую эффективность препаратов «Тамсулозин (Вертекс)» и «Тамсулозин Канон» среди

исследованных в данной работе препаратов, вследствие возможного быстрого выведения тамсулозина.

## ОБСУЖДЕНИЕ

В основе клинической эффективности действующего вещества тамсулозин гидрохлорид лежит его способность селективно блокировать постсинаптические  $\alpha 1A$ -адренорецепторы гладких мышц предстательной железы, шейки мочевого пузыря, простатической части уретры [16, 17]. Это взаимодействие снижает тонус гладких мышц, что облегчает отток мочи и одновременно уменьшает симптомы обструкции и раздражения, связанные с ДГПЖ. Воздействие приводит к облегчению мочеиспускания, снижению болевого синдрома, устранению никтурии и, как следствие, улучшению качества сна и повышению качества жизни пациента [18]. Значительно меньше выражена у тамсулозина способность блокировать  $\alpha 1b$ -адренорецепторы гладких мышц сосудов. Поэтому действие на системное артериальное давление (АД) при поддержании в крови нормативной концентрации незначительно, что особенно важно для пациентов пожилого возраста. Внезапное резкое снижение артериального давления не только приводит к повышению нагрузки на сердечно-сосудистую систему, но и вызывает резкую слабость, вплоть до обморока, что для возрастных пациентов означает риск травмы или перелома [19].

Выраженный терапевтический эффект проявляется приблизительно через 2 недели от начала лечения при ежедневном применении, т.е. прием препарата имеет накопительный эффект. Однако, терапевтическое воздействие тамсулозина с учетом накопительного эффекта возможно только при соблюдении трех условий:

1. Отсутствие вредных примесей и соответствие заключенной в таблетки/капсулы лекарственной

формы заявленному составу и химическому строению/полиморфной модификации/энантиомеру действующего вещества;

2. Поддержание содержания препарата в крови выше минимальной терапевтической дозы до следующего приема препарата (принимается 1 раз в сутки). Данный эффект достигается за счет замедленного высвобождения действующего вещества из лекарственной формы [20];

3. Поддержание содержания препарата в крови НЕ выше максимальной рекомендованной дозы. Превышение содержания вещества в крови приводит к серьезным нежелательным эффектам, начиная от влияния на тонус гладкой мускулатуры сосудов и незначительной слабости и астении, и вплоть до резкого изменения давления и обмороков. Данный эффект обеспечивается желудочно-резистентными свойствами оболочки (таблеток и капсул), а также замедленным высвобождением и всасыванием [20] действующего вещества из лекарственной формы в тонком кишечнике.

При нарушении любого из данных условий, препарат в лучшем случае не сможет оказывать полноценного терапевтического воздействия, а в худшем – его прием приведет к возникновению серьезных неблагоприятных последствий для организма. Например, использование субстанции сildenфила цитрата ненадлежащего качества (вредные примеси) может существенно увеличить риск возникновения серьезных побочных эффектов [21]. Известны также примеры рацемических препаратов, в которых один из стереоизомеров обладал сильным токсическим эффектом, что приводило к трагическим случаям. Например, R-талидомид является мощным транквилизатором, в то время как S-талидомид обладает тератогенным действием и представляет наибольшую опасность на ранних стадиях беременности [22].

Вероятность появления ребенка с физическими деформациями является после приема всего одной таблетки талидомида в этот промежуток времени (т.н. «Талидомидная катастрофа», 1960-е годы).

Замедленное высвобождение действующего вещества в ЖКТ обеспечивается в случае тамсулозина специально созданной для данного действующего вещества лекарственной формой. Замена любого из компонентов данной сложной сбалансированной твердой дисперсной системы «действующее вещество – полимерные носители – другие вспомогательные вещества» приведет к изменению всей модели и потребует не только корректировки остальных параметров для сохранения аналогичных с оригинальным препаратом фармакокинетических свойств, но и проверки устойчивости вновь созданной композиции в течение всего срока хранения в условиях переменной температуры/влажности и т.д. Ранее на примере такролимуса, широко используемого иммунодепрессанта, применяемого при пересадке органов, было показано, что кристаллизация из аморфного состояния происходит чаще в случае дженериков, содержащих действующее вещество в виде физической смеси с полимерами, а не в виде твердой дисперсной системы [23]. С увеличением степени кристалличности критически уменьшается раствори-

мость [24], что может привести к резкому падению эффективности при использовании первоначальных доз без мониторинга концентрации такролимуса в крови и, таким образом, к отторжению пересаженного органа.

Разработка нового дизайна препарата возможна, однако является сложной многопараметрической задачей. Как правило, исходя из зарубежного опыта разработки сложных моделей препаратов, это требует большого количества времени, средств, фармакологических и клинических исследований [25,26]. В результате успешных разработок высокотехнологичных препаратов научные результаты подобной работы являются самодостаточными для публикации и принимаются высокорейтинговыми журналами [27-29]). В случае исследованных дженериков тамсулозина нам не удалось обнаружить в научной литературе статей по разработке нового дизайна препарата с замедленным высвобождением ни для одного из них. Надежным способом, позволяющим подтвердить эффективность «измененной» лекарственной формы, являются клинические исследования. Однако для регистрации дженериков они не являются обязательными. Можно предположить, что в отсутствие обязательных процедур контроля, рынок РФ получает препараты, произведенные по наиболее дешевому дизайну.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В отличие от препаратов с преимущественным использованием МКЦ в качестве инертной основы (все препараты зарубежного производства), для которых характерны подобные ранней версии препарата «Omnic» [12] профили высвобождения (продолжительное высвобождение), все препараты с использованием сахарозы в качестве инертной основы (производство локализовано в РФ) имеют статистически различимые профили высвобождения, не эквивалентные ни ранней версии препарата «Omnic», ни препарату «Омник», производство которого локализовано в РФ. Таким образом, вопрос о том, являются ли воспроизведенные препараты «Тамсулозин-ОВЛ», «Тамсулозин (Вертекс)», «Тамсулозин Канон» фармацевтически и терапевтически эквивалентными оригинальному является актуальным и открытым. Согласно полученным результатам следует ожидать существенного снижения фармакологической эффективности, и, как следствие, терапевтического потенциала этих препаратов и для доказательства их безопасности и эффективности необходимо проведение дополнительных исследований (напр., сравнительные фармакокинетические исследования с привлечением здоровых добровольцев). ■

Авторы выражают благодарность д.х.н. Б.А. Колесову за запись КР-спектров.

**Ключевые слова:** тамсулозина гидрохлорид, альфа-адреноблокаторы, доброкачественная гиперплазия предстательной железы, корректор уродинамики, инструментальные методы исследования, оригинальные и воспроизведенные лекарственные препараты, эквивалентность.

**Key words:** tamsulosin hydrochloride, alpha-blockers, benign prostatic hyperplasia, urodynamics corrector, instrumental methods of research, original and reproduced drugs, equivalence.

### Резюме:

Лекарственные средства на основе  $\alpha 1$ -адреноблокаторов в настоящее время активно используются как препараты первого выбора при лечении симптомов со стороны нижних мочевыводящих путей (СНМП). Блокада  $\alpha 1a$ -адренорецепторов приводит к расслаблению гладкомышечных клеток стромы предстательной железы, что приводит к уменьшению симптомов обструкции.

### Summary:

#### Chemical-pharmaceutical analysis of original and generic tamsulosin preparations

A.V. Moskalev, A.G. Ogiyenko, S.A. Myz', A.A. Ogiyenko, V.S. Gladkikh

Drugs based on  $\alpha 1$ -adrenergic blockers are currently used as a first line of treatment for lower urinary tract symptoms (LUTS). Blockage of  $\alpha 1a$ -adrenergic receptors leads to relaxation of smooth

Тамсулозин блокирует  $\alpha_1$ - и  $\alpha_{1d}$ -адренорецепторы, что позволяет ему эффективно бороться со всеми СНМП, при этом сосудистые осложнения возникают редко, в связи с малым влиянием на  $\alpha_{1b}$ -адренорецепторы.

Однако эффективное терапевтическое воздействие препаратов данной группы возможно только при условии достижения и удерживания необходимой концентрации лекарственного вещества в крови в течение заданного времени. Данные характеристики определяются свойствами лекарственной формы в не меньшей, а нередко, в большей степени, чем свойствами самого действующего вещества. На них очень сильно влияет выбор вспомогательных веществ, определяющих профиль высвобождения. Характеристики лекарственной формы могут радикально измениться при замене одного из вспомогательных веществ, растворителя, из которого получают форму, а также вследствие изменения температурного режима без последующей оптимизации состава или нарушениях технологии производства. Целью данной работы было проведение сравнительного исследования физико-химических и фармацевтико-технологических характеристик препаратов на основе тамсулозина гидрохлорида, используемых в настоящее время в России (капсулы: «Омник», «Профлосин», «Фокусин», «Тамсулозин-OBL», «Тамсулозин (Вертекс)», «Тамсулозин Канон», «Омсулозин» и «Тулозин»; таблетки: «Омник Окас», «Тамсулозин Ретард»). Исследовались общие характеристики таблеток и капсул (сравнение составов лекарственных форм (используемые наполнители и носители), подлинность, средняя масса таблеток/содержимого капсул и ее однородность, прочность на раздавливание, распадаемость), морфология пленочного покрытия и материала ядер таблеток и содержимого капсул, гранулометрический состав содержимого капсул, химический и фазовый состав материала таблеток и капсул, а также профили высвобождения тамсулозина. Было показано, что изменение составов некоторых воспроизведенных препаратов по сравнению с оригинальным приводит к значительным изменениям их физико-химических свойств, что коррелирует со значительными различиями в динамике высвобождения тамсулозина. Установленные отличия потенциально могут влиять на эффективность терапевтического действия лекарственной формы и нуждаются в дальнейшем изучении *in vivo*.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

muscles in prostatic stroma which leads to a decrease in obstruction symptoms. Tamsulosin blocks  $\alpha_1$ - and  $\alpha_{1d}$ -adrenergic receptors, which allows it to effectively diminish all LUTS, while circulatory adverse events are rare because of its low activity towards  $\alpha_{1b}$ -adrenergic receptors.

However, therapeutic efficacy of drugs belonging to this group is possible only when required serum drug concentration is reached and maintained for a necessary period of time. These characteristics are defined by properties of a pharmaceutical form no less, or sometimes even more than by properties of an active ingredient itself. They are influenced by a choice of excipients which define drug release profile. Properties of a pharmaceutical form may radically change after substitution of one excipient by another, after substitution of solvent used for this pharmaceutical form, due to altered temperature regimen without following optimization of composition or manufacturing flaws.

The aim of this research was to perform a comparative study of physical, chemical, pharmaceutical and technological characteristics of drugs based on tamsulosin hydrochloride currently prescribed and used in Russia (capsules: «Omnic», «Proflosin», «Focusin», «Tamsulosin-OBL», «Tamsulosin Vertex», «Tamsulosin Canon», «Omsulosin» and «Tulosin»; tablets: «Omnic Ocas», «Tamsulosin Retard»). General characteristics of tablets and capsules (comparison of composition, fillers and carriers, authenticity, mean mass of tablets and capsule contents, homogeneity, resistance to crushing, disintegration) were studied, as well as morphology of film coating, core material of tablets and capsule contents, chemical and phase composition of tablets and capsules and tamsulosin release profile.

It was shown that modifications made to composition of certain generic drugs led to significant changes in their physical and chemical properties when compared to original drug, which correlated with significant changes in tamsulosin release profile.

An observed difference may potentially influence therapeutic activity of a pharmaceutical form and requires further *in vivo* studies.

Authors declare lack of the possible conflicts of interests.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Атаманова Е.А., Андрюхин М.И., Макаров О.В. Прогностическое значение кровотока предстательной железы у больных острой задержкой мочеиспускания на фоне доброкачественной гиперплазии предстательной железы. *Вестник Российского университета дружбы народов*. Серия: Медицина 2014;(3): 52-57.
2. Урология. Российские клинические рекомендации. [под ред. Ю.Г. Аляева, П.В. Глыбочко, Д.Ю. Пушкаря] 2017. 544 с.
3. Братчиков О.И., Тюзиков И.А., Шумакова Е.А., Гресь А.А., Чураев С.А. Клинико-уродинамическая эффективность и безопасность различных режимов фармакотерапии у мужчин с симптомами нижних мочевых путей/доброкачественной гиперплазией предстательной железы в зависимости от андрогенного статуса. *Тихоокеанский медицинский журнал*. 2016;1; (63):29-32.
4. Сивков А.В., Ощепков В.Н., Кешишев Н.Г., Шкабко О.В. Опыт лечения пациентов с хроническим неинфекционным простатитом. *Медицинский Совет*. 2011;(7-8):65-68.
5. Официальный электронный ресурс «Государственный Реестр Лекарственных Средств» (<http://grls.rosminzdrav.ru>) Минздрава России.
6. Руководство по инструментальным методам исследования при разработке и экспертизе качества лекарственных препаратов [под ред. С.Н. Быковского, И.А. Василенко, М.И. Харченко, А.Б. Белова, И.Е. Шохина, Е.А. Дориной]. М.: Перо, 2014.
7. Меньшутина Н.В., Мишина Ю.В., Алвес С.В. Инновационные технологии и оборудование фармацевтического производства. Т1. М.: Издательство БИНОМ, 2012, 328с.
8. Аутлов С.А., Базарнова Н.Г., Кушнир Е.Ю. Микрористаллическая целлюлоза: структура, свойства и области применения (обзор). *Химия растительного сырья* 2013;(3):33-41.
9. Leuner C, Dressman J. Improving drug solubility for oral delivery using solid dispersions. *Eur J Pharm and Biopharma*, 2000; 50(1): 47-60.

## ЛИТЕРАТУРА

10. Fell JT, Newton JM. Determination of tablet strength by diametral compression test. *J Pharma Sci*, 1970;59:688–691.
11. Pitt KG, Heasley MG. Determination of the tensile strength of elongated tablets. *Powder Technology*, 2013;238:169-175.
12. Aboul-Enein H.Y., Hussein R.F., Radwan M.A., Yusuf A., Al-Ahmadi W., Al-Rawithi S. Tamsulosin dissolution from pharmaceutical dosage forms using an automated HPLC system. *J Liquid Chromatography & Related Technologies* 2003;26(7):1109-1116.
13. Dunn CJ, Matheson A, Faulds DM. Tamsulosin – A review of its pharmacology and therapeutic efficacy in the management of lower urinary tract symptoms. *Drugs Aging* 2002;19(2):135-161.
14. Palmieri GF, Micheline S, Di Martino P, Martelli S. Polymers with pH-dependent solubility: Possibility of use in the formulation of gastroresistant and controlled-release matrix tablets. *Drug Develo Industrial Pharmacy* 2000;26(8):837-845.
15. Palmieri GF, Bonacucina G, Di Martino P, Martelli S. Spray-drying as a method for microparticulate controlled release systems preparation: Advantages and limits. I. Water-soluble drugs. *Drug Develo Industrial Pharmacy* 2001;27(3):195-204.
16. Neill MG, Shahani R, Zlotta AR. Tamsulosin oral controlled absorption system (OCAS) in the treatment of benign prostatic hypertrophy. *Ther Clin Risk Manag* 2008;4(1):11-18.
17. Schulman CC, Cortvriend J, Jonas U, Lock TM, Vaage S, Speakman MJ. Tamsulosin: 3-year long-term efficacy and safety in patients with lower urinary tract symptoms suggestive of benign prostatic obstruction: analysis of a European, multinational, multicenter, open-label study. European Tamsulosin Study Group. *Eur Urol* 1999;36(6):609-620.
18. Djavan B., Milani S., Davies J., Bolodeok J. The Impact of Tamsulosin Oral Controlled Absorption System (OCAS) on Nocturia and the Quality of Sleep: Preliminary Results of a Pilot Study. *Eur Urol Sup* 2005;(4):61–68. doi:10.1016/j.eursup.2004.12.001
19. Michel MC, Korstanje C, Krauwinkel W, Shear M, Davies J, Quartel A. Cardiovascular Safety of the Oral Controlled Absorption System (OCAS) Formulation of Tamsulosin Compared to the Modified Release (MR) Formulation. *Eur Urol Sup* 2005;(4):53–60.
20. Prasaja B, Harahap Y, Lusthom W, Setiawan EC, Ginting MB, Hardiyanti, Lipin. A bioequivalence study of two tamsulosin sustained-release tablets in Indonesian healthy volunteers. *Eur J Drug Metab Pharmacokinet* 2011;36(2):109-113.
21. Keizers PHJ, Wiegard A, Venhuis BJ. The quality of sildenafil active substance of illegal source. *J Pharm Biomed Anal* 2016;131:133-139.
22. Ali I, Gupta VK, Aboul-Enein HY, Singh P, Sharma B. Role of racemization in optically active drugs development. *Chirality* 2007;19(6):453-463.
23. Trasi N.S., Purohit H.S., Taylor L.S. Evaluation of the Crystallization Tendency of Commercially Available Amorphous Tacrolimus Formulations Exposed to Different Stress Conditions. *Pharm Res.* 2017;34(10):2142-2155.
24. Zidan A.S., Rahman Z., Sayeed V., Raw A., Yu L., Khan M.A. Crystallinity evaluation of tacrolimus solid dispersions by chemometric analysis. *Int J Pharm* 2012;423(2):341-350.
25. Lipinski C.A., Lombardo F., Dominy B.W., Feeney P.J. 2001. Experimental and computational approaches to estimate solubility and permeability in drug discovery and development settings. *Adv Drug Deliv Rev* 2001;46:3-26.
26. Wang J, Urban L, 2004. The impact of early ADME profiling on drug discovery and development strategy. *Drug Discovery World Fall* 5: 73-86.
27. Dosio F, Brusa P, Crosasso P, Arpicco S, Cattel L. Preparation, characterization and properties in vitro and in vivo of a paclitaxel-albumin conjugate. *J Control Release* 1997;47(3):293-304.
28. Hawkins MJ, Soon-Shiong P, Desai N. Protein nanoparticles as drug carriers in clinical medicine. *Adv Drug Deliv Rev* 2008;60(8):876-885.
29. Desai N. Challenges in Development of Nanoparticle-Based Therapeutics. *Aaps J.* 2012;14(2):282-295.

## REFERENCES (1-8)

1. Atamanova E.A., Andryuhin M.I., Makarov O.V. Prognosticheskoe znachenie krovotoka predstatel'noj zhelezy u bol'nyh ostroj zaderzhkoj mocheispuskaniya na fone dobrokachestvennoj giperplazii predstatel'noj zhelezy [Prognostic value of blood flow in prostate in patients with benign prostatic hyperplasia with urine retention]. *Vestnik Rossijskogo universiteta druzhby narodov. Seriya: Medicina* 2014;(3): 52-57 (In Russian)
2. Urologiya. Rossijskie klinicheskie rekomendacii [Urology. Russian clinical guidelines] [pod red. YU.G. Alyaeva, P.V. Glybochko, D.YU. Pushkary] 2017;544 s (In Russian)
3. Bratchikov O.I., Tyuzikov I.A., SHumakova E.A., Gres' A.A., CHuraev S.A. Kliniko-urodinamicheskaya ehffektivnost' i bezopasnost' razlichnyh rezhimov farmakoterapii u muzhchin s simptomami nizhnih mochevyh putej/dobrokachestvennoj giperplaziej predstatel'noj zhelezy v zavisimosti ot androgenogo statusa [Clinical and urodynamic efficacy and safety of different modes of pharmacotherapy for men with LUTS/BPH depending of their androgenic status]. *Tihookeanskij medicinskij zhurnal* 2016;1 (63):29-32 (In Russian)
4. Sivkov A.V., Oshchepkov V.N., Keshishev N.G., SHkabko O.V. Opyt lecheniya pacientov s hronicheskim neinfekcionnym prostatitom [Treatment of patients with chronic non-infectious prostatitis]. *Medicinskij Sovet* 2011;(7-8):65-68 (In Russian)
5. Oficial'nyj ehlektronnyj resurs «Gosudarstvennyj Reestr Lekarstvennyh Sredstv» (URL: <http://grls.rosminzdrav.ru>) Minzdrava Rossii (In Russian)
6. Rukovodstvo po instrumental'nym metodam issledovaniya pri razrabotke i ehkspertize kachestva lekarstvennyh preparatov / pod red. S.N. Bykovkogo, I.A. Vasilenko, M.I. Harchenko, A.B. Belova, I.E. SHohina, E.A. Dorinoy. M.: Pero, 2014 (In Russian)
7. Men'shutina N.V., Mishina YU.V., Alves S.V. Innovacionnye tekhnologii i oborudovanie farmaceuticheskogo proizvodstva. T1. M.: Izdatel'stvo BINOM, 2012, 328 s (In Russian)
8. Autlov S.A., Bazarnova N.G., Kushnir E.YU. Mikrokristallicheskaya cellyuloza: struktura, svojstva i oblasti primeneniya (obzor). *Himiya rastitel'nogo syr'ya* 2013;3: 33-41 (In Russian)

## 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)



# Феномен «биохимического скачка простат-специфического антигена» (bounce) после внутритканевой лучевой терапии рака предстательной железы источником высокой мощности дозы в режиме монотерапии

**С.В. Канаев, Р.В. Новиков, С.Н. Новиков, Г.И. Гафтон, Н.Д. Ильин, М.Ю. Готовчикова, М.М. Гиршович**

ФГБУ "НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова" Минздрава России, г. Санкт Петербург

## Сведения об авторах:

Канаев С.В. – д.м.н., профессор, зав. отделом лучевой терапии и лучевой диагностики ФГБУ "НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова" Минздрава России, г. Санкт Петербург.

ORCID: 0000-0002-1753-7926

Kanaev S.V. – Dr. Sc., professor, Head of the department of Radiation Therapy and Radiation Diagnostics of N.N. National Medical Center of Oncology of the Ministry of Health of the Russian Federation, St. Petersburg.

ORCID: 0000-0002-1753-7926

Новиков Р.В. – к.м.н., старший научный сотрудник научного отделения радиационной онкологии и ядерной медицины ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, e-mail: novikov-srb@mail.ru). ORCID: 0000-0002-7185-1967

Novikov R.V. – PhD, Senior Researcher of radiation oncology and nuclear medicine department of N.N. Petrov National Medical Center of Oncology of the Ministry of Health of the Russian Federation, St. Petersburg. ORCID: 0000-0002-7185-1967

Гафтон Г.И. – д.м.н., зав. отделом общей онкологии и онкоурологии ФГБУ "НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова" Минздрава России, г. Санкт Петербург.

Gafton G.I. – Dr. Sc., Head of oncology and oncology department of N.N. Petrov National Medical Center of Oncology of the Ministry of Health of the Russian Federation, St. Petersburg.

Ильин Н.Д. – врач-радиотерапевт отделения радиотерапии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России.

Ilin N.D. – radiologist of radiation department of N.N. Petrov National Medical Center of Oncology of the Ministry of Health of the Russian Federation, St. Petersburg.

Готовчикова М.Ю. – врач-радиотерапевт отделения радиотерапии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России.

Gotovchikova M.U. – radiologist of radiation department of N.N. Petrov National Medical Center of Oncology of the Ministry of Health of the Russian Federation, St. Petersburg.

Гиршович М.М. – к.м.н. старший научный сотрудник научного отделения радиационной онкологии и ядерной медицины ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России

Girshovich M.M. – PhD, Senior Researcher of radiation oncology and nuclear medicine department of N.N. Petrov National Medical Center of Oncology of the Ministry of Health of the Russian Federation, St. Petersburg

Существенные достижения в области лучевого лечения рака предстательной железы (РПЖ) ведут к тому, что число пациентов, выбравших этот метод радикального лечения, неуклонно растет. Важнейшим этапом терапии любого онкологического заболевания является проведение мероприятий диспансерно-динамического наблюдения с целью своевременного выявления возможного рецидива и серьезных осложнений лечения. Как и в случае с радикальной простатэктомией, после облучения основным методом контроля эффективности лечения является определение уровня сывороточного простат-специфического антигена (ПСА). Динамика изменений этого показателя после операции и лучевой терапии РПЖ носит существенные различия, так как радиационно-индуцированная кинетика ПСА характеризуется рядом особенностей. Так, критерий рецидива, в основе которого, как и в при хирургиче-

ском удалении железы, лежит отсчет от достигнутого наименьшего значения, то есть «nadir», имеет большую допустимую амплитуду роста. Сроки достижения наименьшего значения уровня ПСА после лучевого воздействия значительно растянуты во времени, достигая в отдельных случаях нескольких лет. Наконец, на фоне прогрессивного постлучевого снижения значения ПСА зачастую наблюдаются его подъемы, определяемые как «биохимический скачок ПСА» или «bounce». Объяснением всех этих процессов служит тот факт, что оставшаяся ткань ПЖ продолжает продуцировать ПСА.

Специалисты, занимающиеся наблюдением пациентов РПЖ после проведенного радикального лечения, не всегда в полной мере осведомлены о вышеперечисленной специфике динамики изменений уровня ПСА после лучевой терапии. Нередки случаи, когда оценка ее эффективности осуществляется с использованием хирургических

критериев рецидива. Регистрация феномена «bounce» часто приводит к большим затруднениям с его правильной интерпретацией. Все это ведет, с одной стороны, к вполне понятному, но преждевременному беспокойству больных, с другой – к необоснованному назначению дорогостоящих методов инструментальной диагностики (остеосцинтиграфия, магнитно-резонансная томография (МРТ), позитронно-эмиссионная томография/компьютерная томография (ПЭТ/КТ)). Таким образом, актуальность проведения этого исследования не вызывает сомнений.

Цель исследования – оценить частоту феномена «биохимического скачка ПСА» после внутритканевой лучевой терапии РПЖ источником высокой мощности дозы (198Ir) (БТ-ВМД) в режиме монотерапии, выполненной в виде двух схем подведения дозы, а также установить факторы, свидетельствующие о повышенной вероятности феномена скачка.

**МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ**

С 2012 г. по 2017 г. в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России у 198 больных РПЖ проведена БТ-ВМД в режиме монотерапии. Лечение осуществлялось в виде двух схем подведения дозы: два сеанса по 13 Гр (I группа) – 67 пациентов и три сеанса по 11,5 Гр (II группа) – 131 больной. Распределение по группам риска осуществлялось в соответствии с общепринятыми критериями NCCN (2010) [1]. В исследовании преимущественно вошли (44 (22,2%) пациента групп низкого и 133(67,2%) промежуточного риска. В связи с отказом от облучения тазовых лимфатических узлов у 21 (10,6%) пациента с высоким риском возможного рецидива брахитерапия проводилась в режиме монотерапии.

Использовались следующие критерии включения: отсутствие клинических данных за поражение регионарных лимфатических узлов и наличия отдаленных метастазов (сT1-3NoMo), отсутствие выраженных обструктивных нарушений со стороны мочевыводящих путей (объем остаточной мочи (ОМ) менее 50 мл, индекс опросника IPSS менее 20 баллов, максимальная скорость мочеиспускания по данным урофлоуметрии (Qmax) ≥ 10 мл/сек) [2].

Сравнительная характеристика исследуемых больных по основным клиническим показателям до лечения представлена в таблице 1.

Лечение осуществлялось на аппарате Microselectron с использованием планирующей системы Oncentra Prostate (Elekta) (192Ir). У всех пациентов за одну госпитализацию выполнялся 1 сеанс БТ-ВМД по схе-

ме – 1 фракция за 1 имплантацию с средним межфракционным периодом три недели (от 2 до 4 недель). Расчеты величины дозой нагрузки осуществлялись исходя из значения отношения α/β равное 1,5 Гр, вне зависимости от степени дифференцировки опухоли [3, 4] (табл. 2).

Дозиметрическое планирование процедуры БТ-ВМД проводилась в соответствии с протоколом, рекомендованным американским обществом брахитерапевтов (American Brachytherapy Society – ABS), Европейской группой терапевтической радиологии и онкологии (Curie-thérapie-European Society for Therapeutic Radiology and Oncology – GEC-ESTRO) и с учетом первых отечественных рекомендаций, посвященных высокомоментной брахитерапии РПЖ [2,5,6].

При динамическом наблюдении за больными после завершения лучевого лечения контрольные осмотры осуществлялись каждые три месяца в течение первых трех лет, далее – один раз в 6 месяцев. Биохимический рецидив после проведенного лечения определяли в соответствии с рекомендациями согласительной конференции RTOG-ASTRO: повышение сывороточного уровня ПСА более 2 нг/мл относительно наименьшего значения, зафиксированного после окончания лечения [7].

Основанием к регистрации феномена «биохимического скачка ПСА» являлось повышение уровня ПСА равное или более 0,3 нг/мл, которое определялось на фоне прогрессивного его уменьшения, достигнутого после завершения лечения, с последующим самостоятельным снижением до исходных (перед скачком) или меньших значений при наблюдении или на фоне противовоспалительной терапии.

**РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ**

Динамика изменения уровня ПСА в различное после

**Таблица 1. Характеристика исследуемых групп БТ-ВМД на момент начала лечения**

Показатель	I группа	II группа	p
Возраст, лет	67 [63,0;74,0] (50,0-82,0)	67 [61,0;74,0] (47,0-82,0)	0,6
Масса тела (ИМТ), балл	27,3 [24,6;29,1] (20,7-35,6)	26,4 [24,4;29,8] (18,8-46,1)	0,7
Продолжительность жалоб, месяцев	24,0 [6,0; 36,0] (0,0-64,0)	24,0 [12,0; 36,0] (0,0-120,0)	0,1
IPSS, балл	6,0 [5,0;10,0] (1,0-24,0)	8,0 [4,0;12,0] (0,0-21,0)	0,2
Число мочеиспусканий	7,0 [6,0; 8,0] (5,0-10,0)	7,0 [6,0; 8,0] (5,0-10,0)	0,3
МИЭФ-5, балл	15,0 [8,0;20,0] (1,0-24,0)	15,0 [10,0;20,0](1,0-25,0)	0,7
Qmax, мл/сек	14,0 [12,1;17,5](9,8-37,8)	15,0 [12,7;18,0](9,0-36,0)	0,6
ОМ, см <sup>3</sup>	10,0 [0,0;23,0](0,0-50,0)	15,0 [0,0;26,0](0,0-57,0)	0,07
Объем ПЖ, см <sup>3</sup>	34,7 [28,5; 43,4] (10,3-75,7)	34,9 [26,4;46,7](11,8-106,0)	0,9
ПСА, нг/мл	10,0 [7,9; 14,0] (4,7-64)	9,3 [7,0; 14,0] (0,5-68,0)	0,4

**Таблица 2. Значения поглощенной дозы при различных режимах монотерапии БТ-ВМД**

Группа	I группа	II группа
Число фракций БТ-ВМД	2	3
Подведенная доза (*D) при БТ-ВМД (за фракцию), Гр	13	11,5
**EQD2 (за фракцию), Гр	53,9	42,7
EQD2 (суммарно за курс лечения), Гр	107,7	128,1

\*D – поглощенная доза

\*\*EQD2 – изоэффективная доза, эквивалентная стандартному режиму фракционирования в 2 Гр

высокомощностной брахитерапии время представлены в таблице 3.

Сравнительный анализ величин ПСА в различные сроки после лучевого лечения больных РПЖ показывает, что в течение первого года наблюдения определяется наиболее существенное снижение уровня ПСА при использовании режима облучения в виде трех фракций по 11,5 Гр. В дальнейшем, различия носят не значимый характер. На наш взгляд есть две возможные причины, объясняющие эту особенность кинетики ПСА после БТ-ВМД: более позднее время (в среднем на 3 недели) начала контроля уровня ПСА по сравнению с I группой за счет дополнительной фракции облучения и более высокая эквивалентная доза, полученная больными во II группе.

Феномен «биохимического скачка ПСА» был определен у 61 (30,8%) из 198 пациентов. В зависи-

мости от используемой схемы БТ-ВМД частота регистрации «bounce» была следующей: I группа – 20 (29,8%) из 67 и II-я – 41 (31,3%) из 131 пациентов, то есть фактически не различалась. Подавляющее большинство случаев транзитного подъема ПСА приходится на первый год наблюдения: в 60,0% и 68,3% в зависимости от схемы лечения (табл. 4).

У 4 (20,0%) пациентов I-й и 7 (17,0%) II группы отмечено два эпизода «bounce». Продолжительность периода подъема ПСА, соответствующего критериям «биохимического скачка ПСА», у большинства пациентов (50 из 61 обследуемых (81,9%)) составила от трех до шести месяцев, у оставшихся 11 (18,1%) наблюдаемых – была в интервале от шести до девяти месяцев. Максимальное значение подъема ПСА, которое при дальнейшем наблюдении было расценено как «bounce», соста-

вило 14,7 нг/мл при наименьшем показателе (1,7 нг/мл).

В современной литературе отсутствуют четкие рекомендации относительно алгоритма диагностических мероприятий, проводимых в случае подозрения на «bounce» [1,2,5-7]. В своей практической деятельности при регистрации повышения уровня ПСА выше предыдущего значения и подозрении на «биохимический скачок» мы рекомендуем пациентам повторное определение онкомаркера с интервалом в один месяц и общей продолжительностью такой кратности исследований вплоть до достижения исходного значения «nadir». В случае выраженной ирритативной симптоматики и подозрении на воспалительный процесс в ПЖ проводится курс стандартной противовоспалительной и антибактериальной терапии. Назначаются нестероидные противовоспалительные препараты в виде ректальных свечей и фторхинолоны на 10-14 дней. При дальнейшем увеличении уровня ПСА с целью исключения биохимического рецидива РПЖ выполняется ПЭТ/КТ с <sup>68</sup>Ga-ПМСА или <sup>11</sup>C-холином. Патологическая гиперфиксация радиофармацевтического препарата в области ПЖ дает основание осуществлять морфологическую верификацию вероятного местного рецидива посредством сатурационной промежуточной биопсии.

Для определения возможных причин «биохимического скачка ПСА» после БТ-ВМД был проведен корреляционный ранговый анализ. В соответствии с данными обзора литературы отобраны следующие переменные: «возраст», «ИМТ», «ПСА», «объем ПЖ», «плотность ПСА (ППСА)», «сумма Gleason», «сТ» и «статус эректильной функции (ЭФ)» на момент лечения» [9]. Результаты расчетов представлены в таблице 5.

В обеих группах отмечена умеренная прямая взаимосвязь ( $\rho=0,5$ ;  $p<0,001$ ) и ( $\rho=0,6$ ;  $p<0,001$ ) частоты

Таблица 3. Медианы значений ПСА через 3, 12, 24 и 36 месяцев после БТ-ВМД

Время контроля	Уровень ПСА, нг/мл		p
	I группа	II группа	
до лечения	10,0 [7,9; 14,0] (4,7-64)	9,3 [7,0; 14,0] (0,5-68,0)	0,4
3 месяца	2,5 [1,5; 4,1] (0,002-13,7)	2,0 [0,9; 2,8] (0,01-14,2)	0,02
12 месяцев	1,1 [0,6; 1,9] (0,1-3,5)	0,9 [0,3; 1,4] (0,01-10,6)	0,03
24 месяца	0,7 [0,4; 1,5] (0,05-4,7)	0,5 [0,2; 1,0] (0,01-6,7)	0,1
36 месяцев	0,6 [0,5; 0,9] (0,05-1,9)	0,4 [0,1; 1,1] (0,006-7,1)	0,25

Таблица 4. Сроки возникновения «bounce» после монотерапии БТ-ВМД

Bounce	I группа		II группа	
	Абс.*	%	Абс.	%
1 год	12	60,0	28	68,3
2 год	5	25,0	13	31,7
3 год	3	15,0	–	–
Всего	20	100	41	100

Таблица 5. Корреляционный анализ факторов bounce после монотерапии БТ-ВМД

Показатель	I группа		II группа	
	$\rho^*$	p	$\rho^*$	p
возраст	-0,13	0,28	0,04	0,61
ИМТ	0,16	0,17	-0,07	0,4
ПСА	0,08	0,52	0,15	0,09
объем ПЖ	<b>0,5</b>	<b>0,000</b>	<b>0,6</b>	<b>0,000</b>
ППСА	-0,22	0,07	<b>-0,28</b>	<b>0,001</b>
сумма Gleason	-0,07	0,57	-0,04	0,64
сТ	0,05	0,63	-0,11	0,24
статус ЭФ	<b>0,39</b>	<b>0,001</b>	0,12	0,16

\*  $\rho$  – коэффициент корреляции



возникновения «bounce» и объема ПЖ. Достоверность этой корреляции также подтверждается обратной незначительной связью с величиной такого интегрального показателя как плотность ПСА (ППСА) во II-й группе ( $\rho = -0,28$ ;  $p < 0,001$ ). Помимо этого, продемонстрирована умеренная прямая связь изучаемого признака с исходным уровнем ЭФ у пациентов I группы ( $\rho = 0,39$ ;  $p < 0,001$ ). Следует отметить, что во II группе аналогичного влияния не выявлено, хотя по уровню сохранности ЭФ до лечения группы не отличались ( $p = 0,73$ ).

Расчеты показали, что медиана объема ПЖ в группе, где отмечено наличие «bounce» составляет 48,7 [40,0; 60,4] (21,9-106,0) см<sup>3</sup>, при его отсутствии – 31,4 [24,7; 38,2] (10,3-81,6) см<sup>3</sup> ( $p < 0,001$ ).

## ОБСУЖДЕНИЕ

**Определение и критерии bounce.** Феномен «биохимического скачка ПСА» был описан в 1997 году К.Е. Wallner и соавт., которые обнаружили временные подъемы уровня ПСА после проведения брахитерапии источником низкой мощности дозы (125I) [8]. Они установили, что наиболее часто этот феномен наблюдается в период от 12 до 30 месяцев. Впоследствии стало очевидно, что феномен «биохимического скачка ПСА» наблюдается при использовании других технологий лучевого лечения РПЖ [9]. Необходимо отметить, что эта особенность динамики ПСА наблюдается и после фокальной терапии РПЖ, в частности криоабляции и лечения сфокусированным ультразвуком [10,11].

До сих пор нет четких критериев, позволяющих достоверно констатировать наличие у пациента «доброкачественного» подъема ПСА. В первых работах пороговым считалось значение, превышающее 0,1 нг/мл выше «nadir» [12,13]. Однако при низких значениях ПСА повышение уровня онкомаркера возможно связано с погрешностью


используемых тестовых систем, что может вести к ложным результатам. Поэтому в дальнейших исследованиях авторы увеличивали пороговое значение ПСА, что привело к очень различной трактовке критериев «биохимического скачка ПСА»: от 0,1 до 4,0 нг/мл [9,14,15]. Анализ литературы показывает, что наибольшее число радиационных онкологов в своей практической деятельности используют пороговое повышение уровня ПСА равное 0,3-0,4 нг/мл, что и послужило основанием к определению критерия «bounce» в нашем исследовании [9]. Регистрация феномена «биохимического скачка ПСА» помимо величины его подъема может осуществляться с учетом его продолжительности. Так, R.G. Stocki соавт. определяли bounce, как подъем выше nadir на 0,4 нг/мл в течение 6 месяцев [16]. Разумным решением для унификации понятия «биохимического скачка ПСА» представляется использование индивидуального значения «nadir»: подъем более чем на 15%-20% от предшествующего уровня ПСА [17,18]. Столь различные подходы в определении критериев bounce ведут к тому, что частота его регистрации по данным различных исследователей лежит в очень широких пределах от 15% до 84% [9].

Сроки регистрации «биохимического скачка» во многом зависят от вида лучевой терапии. W. Vurchardt и J. Skowronek показали, что медианы времени с момента окончания лечения до начала «доброкачественного» подъема ПСА при высокоэнергетической и низкоэнергетической брахитерапии составили 10,5 и 18,0 месяцев, соответственно ( $p = 0,002$ ) [21]. В нашем исследовании получены схожие результаты – в зависимости от режима брахитерапии начало «bounce» в течение первого года наблюдения составило 60,0% и 68,3%, соответственно.

**Причины bounce.** Существует несколько гипотез, объясняющих появление «биохимического скачка

ПСА» после лучевого лечения РПЖ. В качестве одной из наиболее вероятных причин «bounce» рассматривается сопутствующая доброкачественная гиперплазия ПЖ [19]. Основанием к такому предположению является различная радиочувствительность тканей. Аденоматозные клетки являются более радиорезистентными по сравнению с клетками аденокарциномы, что приводит к более поздней гибели аденоматозных клеток и сопровождается отсроченным подъемом ПСА. Эти предположения находят свое подтверждение в работах, указывающих на связь частоты «bounce» с объемом ПЖ, в целом, и транзитной зоны, в частности, что коррелирует с выраженностью гиперплазии ПЖ [16,19]. Представленные нами данные также выявили значимую взаимосвязь частоты «биохимического скачка ПСА» с объемом предстательной железы.

Более молодой возраст рассматривается в качестве еще одного возможного прогностического фактора риска «биохимического скачка ПСА». По данным F.A. Critz и соавт. частота регистрации «bounce» у пациентов в возрасте  $\leq 60$  лет практически в два раза выше, чем у больных старше 70 лет (57% против 26%,  $p = 0,000$ ) [20]. Схожие результаты были получены R.G. Stock и соавт.: частота «биохимического скачка ПСА» у пациентов до 65 лет – 38%, после – 24% ( $p = 0,009$ ) [16]. Причина этой взаимосвязи до конца остается неясной. Предполагается, что более молодые пациенты чаще имеют нормальный андрогенный статус (более реактивный секреторный эпителий ПЖ) и более высокую сексуальную активность, которая характеризуется частыми эякуляциями, провоцирующими повышение концентрации ПСА [9,14].

Основные исследования, посвященные поиску причин феномена «биохимического скачка ПСА» были проведены в начале 2000-х годов и в подавляющем большинстве включали в себя пациентов, 

получающих лучевое лечение РПЖ с помощью брахитерапии источниками низкой мощности дозы. Были определены технические параметры процедуры внутритканевой лучевой терапии, влияющие на кинетику ПСА: вид изотопа, используемого для имплантации, и величина поглощенной дозы. G.S. Merrick и соавт. показали, что при брахитерапии с источниками  $^{125}\text{I}$  частота регистрации «bounce» в два раза выше, чем при использовании  $^{103}\text{Pd}$  (33% против 17%) [22]. В другом исследовании эти различия были еще более значимыми: «биохимический скачок ПСА» после имплантации  $^{125}\text{I}$  зафиксирован в 45,7%, после имплантации  $^{103}\text{Pd}$  – 14,0% случаев [23]. По данным ряда исследователей, более высокие дозы, подведенные в ходе внутритканевой лучевой терапии, ассоциируются с повышенной вероятностью «биохимического скачка ПСА» [16,24]. В проведенном нами исследовании достоверного различия в частоте «bounce» при рассматриваемых режимах фракционирования БТ-ВМД мы не получили: в I группе (суммарная поглощенная эквивалентная доза 107,7 Гр) – 29,8%, во II группе – (128,1 Гр) 31,3%) (табл. 2).

Помимо вышеперечисленных факторов рядом исследователей была установлена вероятная связь

частоты «bounce» с проведением гормональной терапии, клинической стадией РПЖ, степенью дифференцировки опухоли, исходным уровнем ПСА, величиной «nadir» и сроками его достижения [9,14,21].

**Прогностическая значимость «bounce».** Большой интерес представляют данные относительно связи феномена «биохимического скачка ПСА» и вероятностью возникновения биохимического и клинического рецидива РПЖ. Существует большое число работ, указывающих на более благоприятный прогноз у пациентов, имеющих эпизоды повышения уровня ПСА после облучения, который демонстрируется в лучших показателях биохимического контроля, а также общей, безметастатической и канцерспецифической выживаемости [9,25-29]. Однозначного объяснения этому явлению нет. С. J. Rosser и соавт. предположили, что подъем ПСА может быть обусловлен переходом сублетальных повреждений в летальные, в то время как отсутствие «bounce» коррелирует с низкой выраженностью такого перехода и более агрессивной формой заболевания [30]. Эту гипотезу подтверждает тот факт, что «биохимический скачок ПСА» чаще регистрируется у пациентов с низкой суммой Gleason по данным повторного па-

томорфологического исследования биопсийного материала после лучевой терапии [28]. В исследовании Y. Yamamoto и соавт. обнаружено, что у пациентов с «bounce» после брахитерапии отмечается повышенная плотность клеток CD3 и CD8 в опухоли [32]. Более высокие уровни активированных Т-клеток в периферической крови после брахитерапии РПЖ источником низкой мощности дозы были определены M. Kubo и соавт. [33]. Объединив результаты этих двух работ, можно предположить, что брахитерапия вызывает индукцию противоопухолевого иммунного ответа (эффект свидетеля), а «биохимический скачок ПСА» является маркером этого ответа в ПЖ, предсказывая высокую эффективность проведенного лечения [26].

## ВЫВОДЫ

«Биохимический скачок ПСА» – часто наблюдаемая особенность кинетики онкомаркера после внутритканевой лучевой терапии РПЖ источником высокой мощности дозы, регистрируемая практически у каждого третьего пациента. Основным прогностическим фактором «bounce» является объем ПЖ, с которым продемонстрирована прямо пропорциональная достоверная корреляция ( $p < 0,001$ ). ■

**Ключевые слова:** рак предстательной железы, простат-специфический антиген, лучевая терапия, брахитерапия, брахитерапия источником высокой мощности дозы, биохимический скачок ПСА, bounce.

**Key words:** prostate cancer, prostate-specific antigen, radiation therapy, brachytherapy, brachytherapy source of high dose rate, biochemical jump PSA, bounce.

### Резюме:

**Цель:** оценить частоту «биохимического скачка простат-специфического антигена (ПСА)» (англ. – bounce) после внутритканевой лучевой терапии рака предстательной железы (РПЖ) источником высокой мощности дозы в режиме монотерапии, выполненной в виде двух схем подведения дозы, а также провести анализ его вероятных причин.

**Материалы и методы:** с 2012 г. по 2017 г. в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России у 198 больных РПЖ проведена брахитерапия источником высокой мощности дозы (БТ-ВМД) в режиме монотерапии. Лечение осуществлялось

### Summary:

**Prostate-specific antigen bounce after high-dose rate interstitial radiation therapy as monotherapy for prostate cancer**

S.V. Kanaev, R.V. Novikov, S.N. Novikov, G.I. Gafton, N.D. Ilyin, M.Yu. Gotovchikova, MM Girshovich

**Aim:** to evaluate prevalence of prostate-specific antigen (PSA) bounce after high-dose rate interstitial radiation therapy as monotherapy for prostate cancer in two different regimens, and to perform an analysis of possible causes for this phenomenon.

**Materials and methods:** in 2012-2017 one hundred ninety eight

в виде двух схем подведения дозы: два сеанса по 13 Гр (I группа) – 67 (33,8%) пациентов и три сеанса по 11,5 Гр (II группа) – 131 (66,2%) больной. Лечение осуществлялось на аппарате Microselectron с использованием планирующей системы Oncentra Prostate (Elekta) (192Ir). У всех пациентов за одну госпитализацию выполнялся 1 сеанс БТ-ВМД по схеме – 1 фракция за 1 имплантацию с средним межфракционным периодом три недели. Основанием для установления феномена «биохимического скачка ПСА» являлось повышение уровня ПСА равное или более 0,3 нг/мл, которое определялось на фоне прогрессивного его уменьшения, достигнутого после завершения лечения, с последующим самостоятельным снижением до исходных (перед скачком) или меньших значений при наблюдении или на фоне противовоспалительной терапии.

**Результаты:** феномен «биохимического скачка ПСА» был определен у 61 (30,8%) из 198 пациентов. В зависимости от схемы БТ-ВМД частота регистрации временного подъема ПСА в зависимости от режима фракционирования дозы была следующей: I группа – у 20 (29,8%) из 67 и II-я – у 41 (31,3%) из 131 пациентов. У 4 больных I- и 7 II группы отмечено два эпизода скачка. Продолжительность периода подъема ПСА, соответствующего критериям «bounce», у большинства пациентов – 50 из 61 (81,9%) случаев составила от трех до шести месяцев, у оставшихся 11 (18,1%) наблюдаемых была в интервале от шести до девяти месяцев. Расчеты показали, что медиана объема предстательной железы (ПЖ) в группе, где отмечено наличие «bounce» составляет 48,7 [40,0; 60,4] (21,9-106,0) см<sup>3</sup> в отличие от случаев его отсутствия – 31,4 [24,7; 38,2] (10,3-81,6) см<sup>3</sup> ( $p < 0,001$ ).

**Выводы:** «биохимический скачок ПСА» зарегистрирован практически у каждого третьего пациента независимо от режима фракционирования БТ-ВМД. Основным прогностическим фактором «bounce» является объем ПЖ.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

prostate cancer patients underwent high-dose rate brachytherapy (HDR-BT) as monotherapy in N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology. Treatment was performed with one of two regimens: two 13 Gy sessions (group I) – 67 (33,8%) patients, and three 11,5 Gy sessions (group II) – 131 (66,2%) patients. Patients were treated using Microselectron device with Oncentra Prostate (Elekta) planning system (192Ir). All patients underwent 1 session of HDR-BT during 1 hospitalization with 1 fraction per 1 implantation with an average period between fractions being 3 weeks. PSA bounce was defined as PSA elevation to 0.3 ng/ml or above during its progressive decline after treatment completion with subsequent return to baseline (pre-bounce) or even lower values during surveillance or anti-inflammatory therapy.

**Results:** PSA bounce was observed in 61 (30,8%) patients out of 198. Depending on chosen HDR-BT regimen, transient PSA elevation was registered in 20 patients out of 67 in group I (29,8%) and in 41 patients out of 131 (31,3%) in group II. Four patients in group I and seven patients in group II had two separate PSA bounces. Duration of bounce-like PSA elevation was 3-6 months in most of the patients – 50 out of 61 (81,9%), and 6-9 months in the rest of the patients – 11 (18,1%). Calculations have shown that median prostate volume in patients who experienced PSA bounce was 48,7 cc [40,0; 60,4] (21,9-106,0), while in patients without PSA bounce in was equal to 31,4 cc [24,7; 38,2] (10,3-81,6) ( $p < 0,001$ ).

**Conclusion:** PSA bounce was observed in almost one third of all patients without any relationship with HDR-BT fractioning regimen. Prostate volume was the main prognostic factor for PSA bounce.

Authors declare lack of the possible conflicts of interests.

## ЛИТЕРАТУРА

- Mohler J, Bahnson B, Boston RR, Busby JE, D'Amico A, Eastham JA et al. NCCN clinical practice guidelines in oncology: prostate cancer. *J Natl Compr Canc Netw* 2010;8(2):162-200.
- Новиков С.Н., Канаев С.В., Ощепков В.Н., Баянкин С.Н., Бирюков В.А., Коротких Н.В., и др. Рекомендации по лечению рака предстательной железы с помощью высокоэнергетической интраканальной лучевой терапии (брахитерапии) экспертное совещание, 17 ноября 2016, Москва. *Экспериментальная и клиническая урология* 2017; (3):10-22.
- Новиков С.Н., Канаев С.В., Новиков Р.В., Ильин Н.Д., Готовчикова М.Ю.. Высокодозная брахитерапия рака предстательной железы в режиме реального времени с использованием источника <sup>192</sup>Ir (особенности дозиметрического планирования). *Вопросы онкологии* 2015;(1):130-6.
- Новиков С.Н., Канаев С.В., Новиков Р.В., Ильин Н.Д., Готовчикова М.Ю., Гиршович М.М. Клинический опыт использования брахитерапии источниками высокой мощности дозы для монотерапии больных раком предстательной железы. *Вопросы онкологии* 2018;(3):366-73.
- Yamada Y, Rogers L, Demanes DJ, Morton G, Prestidge BR, Pouliot J et al. American Brachytherapy Society consensus guidelines for high-dose-rate prostate brachytherapy. *Brachytherapy* 2012;11(1): 20-32. DOI: 10.1016/j.brachy.2011.09.008.
- Hoskin P, Colombo A, Henry A, Niehoff P, Paulsen Hellebust T, Siebert FA, et al. GEC/ESTRO recommendations on high dose rate afterloading brachytherapy for localised prostate cancer: an update. *Radiation Oncol* 2013;(107):325-32. DOI: 10.1016/j.radonc.2013.05.002
- Roach M 3rd, Hanks G, Jr Thames H, Schellhammer P, Shipley WU, Sokol GH, et al. Defining biochemical failure following radiotherapy with or without hormonal therapy in men with clinically localized prostate cancer: recommendations of the RTOG-ASTRO Phoenix Consensus Conference. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006;65(4):965-74. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2006.04.029
- Wallner KE, Blasko J, Dattoli MG. Prostate brachytherapy made complicated. *Smart Medicine Press*, Seattle. 1997;14:11-14.15.
- Caloglu M, Ciezki J. Prostate-specific antigen bounce after prostate brachytherapy: review of a confusing phenomenon. *Urology* 2009;74(6):1183-90. DOI: 10.1016/j.urology.2009.01.043
- Kongnyuy M, Islam S, Mbah AK Halpern DM, Werneburg GT, Kosinski KE et al. PSA kinetics following primary focal cryotherapy (hemiblation) in organ-confined prostate cancer patients. *World J Urol* 2018;36(2): 209-13. DOI: 10.1007/s00345-017-2130-5
- Inamoto T, Komura K, Watsuji T, Azuma H. Rapid increase of the serum PSA level in response to high-intensity focused ultrasound therapy may be a potential indicator of biochemical recurrence of low- and intermediate-risk prostate cancer. *Clin Med Insights Oncol* 2011;5:101-6. DOI: 10.4137/CMO.S7073
- Critz FA, Williams WH, Benton JB, Levinson AK, Holladay CT, Holladay DA. Prostate specific antigen bounce after radioactive seed implan-

## ЛИТЕРАТУРА

- tation followed by external beam radiation for prostate cancer. *J Urol* 2000;163:1085-9.
13. Cesaretti JA, Stone NN, Stock RG. Urinary symptom flare following 1-125 prostate brachytherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003;56:1085-92.
  14. Hackett C, Ghosh S, Sloboda R, Martell K, Lan L, Pervez N, et al. Distinguishing prostate-specific antigen bounces from biochemical failure after low-dose-rate prostate brachytherapy. *J Contemp Brachytherapy* 2014;6(3):247-53. DOI: 10.5114/jcb.2014.45093
  15. McGrath SD, Antonucci JV, Fitch DL, Ghilezan M, Gustafson GS, Vicini FA, et al. PSA bounce after prostate brachytherapy with or without neoadjuvant androgen deprivation. *Brachytherapy* 2010;9:137-44. DOI: 10.1016/j.brachy.2009.07.005
  16. Stock RG, Stone NN, Cesaretti JA. Prostate-specific antigen bounce after prostate seed implantation for localized prostate cancer: descriptions and implications. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003;56:448-53.
  17. Das P, Chen MH, Valentine K, Lopes L, Cormack RA, Renshaw AA, et al. Using the magnitude of PSA bounce after MRI-guided prostate brachytherapy to distinguish recurrence, benign precipitating factors, and idiopathic bounce. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2002;54:698-702.
  18. Singh AK, Guion P, Susil RC, Citrin DE, Ning H, Miller RW, et al. Early observed transient prostate-specific antigen elevations on a pilot study of external beam radiation therapy and fractionated MRI guided high dose rate brachytherapy boost. *Radiol Oncol* 2006;1:28. DOI: 10.1186/1748-717X-1-28
  19. Merrick GS, Butler WM, Wallner KE, Lief JH, Hinerman-Mulroy A, Galbreath RW. Prostate-specific antigen (PSA) velocity and benign prostate hypertrophy predict for PSA spikes following prostate brachytherapy. *Brachytherapy* 2003;2:181-8. DOI: 10.1016/S1538-4721(03)00130-2
  20. Critz FA, Williams WH, Levinson AK, Benton JB, Schnell FJ, Holladay CT, et al. Prostate specific antigen bounce after simultaneous irradiation for prostate cancer: the relationship to patient age. *J Urol* 2003;170:1864-7. DOI: 10.1097/01.ju.0000091644.41330.2a
  21. Burchard W, Skowronek J. Time to PSA rise differentiates the PSA bounce after HDR and LDR brachytherapy of prostate cancer. *J Contemp Brachytherapy* 2018;10(1):1-9. DOI: 10.5114/jcb.2018.73786
  22. Merrick GS, Butler WM, Wallner KE, Galbreath RW, Anderson RL. Prostate-specific antigen spikes after permanent prostate brachytherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002;54:450-6.
  23. Bostancic C, Merrick GS, Butler WM, Wallner KE, Allen Z, Galbreath R, et al. Isotope and patient age predict for PSA spikes after permanent prostate brachytherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007; 68:1431-7. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2007.01.066
  24. Toledano A, Chauveinc L, Flam T, Thiounn N, Solignac S, Timbert M, et al. PSA bounce after permanent implant prostate brachytherapy may mimic a biochemical failure: a study of 295 patients with a minimum 3-year follow up. *Brachytherapy* 2006;5:122-6. DOI: 10.1016/j.brachy.2006.02.003
  25. Hinnen KA, Monninkhof EM, Battermann JJ, van Roermund JG, Frank SJ, van Vulpen M. Prostate specific antigen bounce is related to overall survival in prostate brachytherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012;82: 883-8. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2010.11.049
  26. Åström L, Sandin F, Holmberg L. Good prognosis following a PSA bounce after high dose rate brachytherapy and external radiotherapy in prostate cancer. *Radiother Oncol* 2018;129(3):561-566. doi: 10.1016/j.radonc.2018.08.011.
  27. Romesser PB, Pei X, Shi W, Zhang Z, Kollmeier M, McBride SM, et al. Prostate-specific antigen (PSA) bounce after dose-escalated external beam radiation therapy is an independent predictor of psa recurrence, metastasis, and survival in prostate adenocarcinoma patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2018;100: 59-67. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2017.09.003
  28. Patel N, Souhami L, Mansure JJ, Duclos M, Aprikian A, Faria S et al. Prostate-specific antigen bounce after high-dose-rate prostate brachytherapy and hypofractionated external beam radiotherapy. *Brachytherapy* 2014;13:450-5. DOI: 10.1016/j.brachy.2014.05.005
  29. Freiburger C, Berneking V, Vögeli TA, Kirschner-Hermanns R, Eble MJ, Pinkawa M. Long-term prognostic significance of rising PSA levels following radiotherapy for localized prostate cancer – focus on overall survival. *Radiat Oncol* 2017;12: 98. DOI: 10.1186/s13014-017-0837-5
  30. Rosser CJ, Kamat AM, Wang X, Do KA, Sanchez-Ortiz RF, Kuban DA, et al. Is patient age a factor in the occurrence of prostate-specific antigen bounce phenomenon after external beam radiotherapy for prostate cancer? *Urology* 2005;66:327-31. DOI: 10.1016/j.urology.2005.02.026
  31. Crook JM, Malone S, Perry G, Eapen L, Owen J, Robertson S, et al. Twenty-four-month postradiation prostate biopsies are strongly predictive of 7-year disease-free survival: results from a Canadian randomized trial. *Cancer* 2009;115:673-9. DOI: 10.1002/cncr.24020
  32. Yamamoto Y, Offord CP, Kimura G, Kuribayashi S, Takeda H, Tsuchiya S, et al. Tumor and immune cell dynamics explain the PSA bounce after prostate cancer brachytherapy. *Br J Cancer* 2016;115:195-202. DOI: 10.1038/bjc.2016.171
  33. Kubo M, Satoh T, Ishiyama H, Tabata KI, Tsumura H, Komori S, et al. Enhanced activated T cell subsets in prostate cancer patients receiving iodine-125 low-dose-rate prostate brachytherapy. *Oncol Rep* 2018;39:417-24. DOI: 10.3892/or.2017.6095

## REFERENCES (2-4)

2. Novikov S.N., Kanayev S.V., Oshchepkov V.N., Bayankin S.N., Biryukov V.A., Korotkikh N.V. i dr. Rekomendatsii po lecheniyu raka predstatelnoy zhelezy s pomoshchyu vysokomoshchnostnoy vnutritkanevoy luchevoj terapii (brakhiterapii) ekspertnoye soveshchaniye. 17 noyabrya 2016. Moskva. [Guidelines for prostate cancer HDR-brachytherapy treatment. Expert meeting 17th November 2016, Moscow]. *Ekspperimentalnaya i klinicheskaya urologiya* 2017; (3):10-22. (In Russian)
3. Novikov SN., Kanayev SV., Novikov RV., Ilin ND., Gotovchikova MYu. Vysokodoznaya brakhiterapiya raka predstatelnoy zhelezy v rezhime re-  
alno go vremeni s ispolzovaniyem istochnika 192-Ir (osobnosti dozimetricheskogo planirovaniya). [HDR brachytherapy for prostate cancer in real time using 192Ir (features of dosimetric planning)]. *Voprosy onkologii* 2015; (1):130-6. (In Russian)
4. Novikov S.N., Kanayev S.V., Novikov R.V., Ilin N.D., Gotovchikova M.Yu., Girshovich M.M. Klinicheskiy opyt ispolzovaniya brakhiterapii istochnikami vysokoy moshchnosti dozy dlya monoterapii bolnykh rakom predstatelnoy zhelezy. [Clinical experience of using brachytherapy with high dose rate sources for monotherapy in prostate cancer patients]. *Voprosy onkologii* 2018; (3):366-73(In Russian)

# Прогнозирование безрецидивной выживаемости больных раком предстательной железы после брахитерапии микроисточниками <sup>125</sup>I

**А.В. Корякин<sup>1</sup>, А.В. Сивков<sup>1</sup>, В.Н. Ощепков<sup>3</sup>, Д.А. Роцин<sup>1</sup>, Б.Я. Алексеев<sup>2</sup>, О.И. Аполихин<sup>1</sup>, А.Д. Каприн<sup>2</sup>**

<sup>1</sup> НИИ урологии и интервенционной радиологии – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России

<sup>2</sup> ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России

<sup>3</sup> Многопрофильный клинический медицинский центр «Медицинский город»

## Сведения об авторах:

Корякин А.В. – научный сотрудник отдела онкоурологии НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России; e-mail: vatatava@yandex.ru; ORCID: 0000-0001-6595-08234

Koriakin A.V. – researcher of oncology department 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: vatatava@yandex.ru; ORCID: 0000-0001-6595-08234

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; ORCID: 0000-0001-8852-6485

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 Centre of Radiology of Ministry of health of Russian Federation; e-mail: uroinfo@yandex.ru; ORCID: 0000-0001-8852-6485

Ощепков В.Н. – к.м.н., руководитель РТС многопрофильного клинического медицинского центра «Медицинский город», доцент кафедры онкологии Тюменского государственного медицинского университета; e-mail: basile-os@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-9228-851X

Oschepkov V.N. – PhD, Head of RNS of Multidisciplinary Clinical Medical Center "Medical City", Associate Professor of the Department of Oncology of Tyumen State Medical University; e-mail: basile-os@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-9228-851X

Роцин Д.А. – к.м.н., заведующий отделом онкоурологии НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России; e-mail: info@uroweb.ru

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

Алексеев Б.Я. – д.м.н., профессор, заместитель генерального директора по науке ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава; ORCID: 0000-0002-3398-4128

Alekseev B.Ya. – Dr.Sc., Professor, Deputy of General Director for Science of the National Medical Research Centre of Radiology of Ministry of health of Russian Federation; ORCID: 0000-0002-3398-4128

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; ORCID: 0000-0003-0206-043X

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 Centre of Radiology of Ministry of health of Russian Federation; e-mail: sekr.urology@gmail.com; ORCID: 0000-0003-0206-043X

Каприн А.Д. – д.м.н., профессор, академик РАН, генеральный директор ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России; ORCID: 0000-0001-8784-8415

Kaprin A.D. – Dr. Sc, professor, member of RAS, general director of the National Medical Research Centre of Radiology of Ministry of health of Russian Federation; ORCID: 0000-0001-8784-8415

Совершенствование диагностических технологий при неизменно высокой заболеваемости раком предстательной железы (РПЖ) позволяет выявлять это заболевание на ранних стадиях, что и обуславливает рост интереса к малоинвазивным методам локальной терапии [1]. Высокая клиническая эффективность и низкая травматичность брахитерапии сделали ее одним из методов выбора в лечении локализованного РПЖ [2].

Важным аспектом ведения онкологических пациентов является индивидуальное прогнозирование течения злокачественного процесса. Научно обоснованное определение прогноза позволяет не только получить представление об эффективности проведенного вмешательства, но и разработать индивидуальную тактику дальнейшего наблюдения и лечения. В настоящее время отдаленные результаты лечения методом <sup>125</sup>I

брахитерапии достаточно хорошо изучены, определены критерии отбора пациентов и дозиметрические показатели для осуществления эффективного лечения [3]. Однако существует нерешенное противоречие в, казалось бы, общепринятом постулате о зависимости эффективности лечения от дозы радиации: увеличение дозы, влекущее за собой повышение частоты осложнений, вовсе не обязательно связано с лучшими результатами безрецидивной выживаемости [4,5]. Одно из первых сообщений, в котором высказывалось частичное несогласие с классическими постулатами лучевой терапии о прямой зависимости доза-реакция, поступило от D. Ash и соавт. (одного из пионеров метода брахитерапии в Европе). В 2006 г. ими приведены данные 667 пациентов, перенесших брахитерапию в госпитале Leeds в период 1995-2001 гг. Авторы сообщили об отсутствии значимой корреляции между D90 (дозой, полу-

чаемой 90% железы) и онкологическими результатами для всех пациентов, которые получили больше или меньше 140 Гр ( $p=0,43$ ), как и для получивших больше или меньше 130 Гр ( $p=0,14$ ). Однако анализ по группам риска показал, что у пациентов низкого риска была статистически значимая корреляция между D90 и контролем уровня простатспецифического антигена (ПСА) ( $p<0,01$ ). Таким образом, в этой серии D90 оказался хорошим предиктором для пациентов РПЖ с низким риском прогрессирования. При этом никакой существенной зависимости динамики ПСА от D90 в группах среднего и высокого риска найдено не было [6]. Большой интерес вызывает работа итальянских ученых E. Gastaldi и соавт., поставивших под сомнение постулат о необходимости достижения D90 140 Гр. Были проанализированы результаты лечения 150 пациентов (стадия T1-T2, ПСА $\leq$ 10нг/мл, показатель Gleason $\leq$ 3+3=6, Qmax $>$ 14 мл/сек, объемом

ПЖ < 50см<sup>3</sup>) с минимальным послеоперационным сроком наблюдения 60 мес. Постимплантационный дозиметрический анализ на основании данных компьютерной томографии (МСКТ – ПДА) выполнили на 30-е сутки после имплантации. В качестве «минимальной нормы» для D90 было принято значение 144 Гр. Критерий American Society for Radiation Oncology (ASTRO) использовали для определения биохимического рецидива, который был диагностирован у 9 пациентов, которым была выполнена биопсия: у 5 из них выявлен локальный рецидив. Из 18 пациентов с D90<144 Гр только у 2 (11,1%) был зарегистрирован биохимический рецидив, у 1 – «положительная» биопсия. Также, только у 2 из 9 пациентов с биохимическим рецидивом D90 оказалась < 144Гр, таким образом, в группе D90 > 144 Гр было 7 биохимических рецидивов и 4 «положительные» биопсии [5]. В связи с этим представляется актуальной проблема комплексного изучения прогностических факторов для определения ожидаемой безрецидивной выживаемости (ОБРВ) больных локализованным РПЖ после низкодозной <sup>125</sup>I брахитерапии, на основе показателей обследования больного до операции и критериев контроля качества лечения.

**Таблица 1. Сравнительная клиническая характеристика больных РПЖ I и II групп (в абсолютных показателях и %)**

Клинические показатели	Группы			
	Группа I D90 >140Гр		Группа II D90 <140Гр	
	абс.	%	абс.	%
Всего больных	62	100	61	100
Средний возраст, годы	67,2 ± 4,96		65,8 ± 5,53	
Стадия: T1NoMo T2NoMo	30 32	48,4 51,6	28 33	45,9 44,1
Группы риска: 1 (низкий) 2 (умеренный)	46 16	74,2 25,8	43 18	70,5 29,5
Степень дифференцировки опухоли (балл по Gleason) 6 (3+3) 7 (3+4)	54 8	87,1 12,9	55 6	90,2 9,8
Объем ПЖ: менее 30 (см <sup>3</sup> ) 30-50	19 43	30,6 69,4	20 41	32,8 67,2
Медиана объема ПЖ (см <sup>3</sup> )	33 (95% ДИ 30,8-36)		29 (95% ДИ 28-34)	
Средний уровень ПСА в сыворотке крови (нг/мл)	7,3 ± 2,37		8,13 ± 2,52	
Состояние пациента по шкале ECOG-ВОЗ, баллы 0 1	41 21	66,1 33,9	37 24	60,7 39,3

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование основано на ретроспективной и проспективной оценке клинико-морфологических данных 123 больных с морфологически подтвержденным локализованным РПЖ, находившихся на обследовании и лечении в НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина – филиале ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России в период с 2001 по 2018 гг.

Пациентам, соответствовавшим критериям низкого или промежуточного риска (клиническая стадия T1–T2N0M0; дифференцировка опухоли по шкале Gleason менее 8 баллов; начальный уровень общего ПСА менее 20 нг/мл; объем ПЖ до 50 см<sup>3</sup>; отсутствие выраженной инфравезикальной обструкции) была выполнена имплантация микроисточников <sup>125</sup>I под контролем трансуретрального ультразвукового исследования (ТРУЗИ) по стандартной методике. Продолжительность операции колебалась от 40 минут до 2 часов, в зависимости от объема ПЖ и анатомических особенностей пациента. Срок пребывания пациента в стационаре после брахитерапии, в среднем составил 2,6 койко-дня. Для оценки качества проведенной имплантации на 30-е сутки выпол-

няли постдозиметрический анализ (ПДА) на основании данных мульти-спиральной компьютерной томографии (МСКТ) органов таза.

В зависимости от рассчитанной при ПДА дозы облучения и в соответствии с широко принятой градацией при дозиметрическом анализе больные были распределены на две сопоставимые группы:

I группа (n = 62), получивших дозу облучения D90 ≥ 140 Гр.;

II группа (n = 61), получивших дозу облучения D90 < 140 Гр.

Основные клинические параметры больных перед выполнением брахитерапии представлены в таблице 1.

По данным предоперационного обследования у всех больных был установлен диагноз локализованного РПЖ стадии T1cNoMo – T2cNoMo. У 30 (48,4%) пациентов I группы и у 28 (45,9%) II – опухолевый узел пальпаторно не определялся (стадия T1cNoMo). Биопсия им выполнена в связи с повышенным уровнем ПСА. Стадия заболевания T2N0M0 диагностирована у 32 (51,6%) больных в I группе и у 33 (44,1%) – во II. В связи с большим разбросом по времени диагностики (с 2000 г) и различиями в описании МРТ и ТРУЗИ стадии T2aNoMo, T2bNoMo, T2cNoMo были объединены в одну – T2N0M0.

В анализ включены пациенты, которым по поводу локализованного РПЖ была выполнена <sup>125</sup>I брахитерапия (далее брахитерапия) со сроком наблюдения не менее 5 лет после операции, по которым имеются данные о возникновении биохимического рецидива, продолжительности жизни или причинах смерти.

В качестве основного инструмента динамического контроля за эффективностью лечения использовали уровень ПСА сыворотки крови в определенные временные промежутки: через 3, 6, 9, 12, 18, 24, месяцев после имплантации, далее – ежегодно. Биохимический рецидив определяли согласно критерию ASTRO Phoenix – рост ПСА на 2 нг/мл от его минимального послеоперационного значения [7].

Данные таблицы 1 показывают, что обе группы больных обладали схожими характеристиками, не имея значимых отличий ( $p>0,05$ ) по основным показателям.

Таким образом, распределение больных по возрасту, стадии, степени дифференцировки опухоли, общему состоянию и сопутствующим соматическим заболеваниям в сравниваемых группах однородно ( $p>0,05$ ), что позволило провести адекватный сравнительный анализ результатов лечения.

### РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

До лечения средний уровень общего ПСА в I группе составлял  $7,3 \pm 2,4$  нг/мл, во II –  $8,1 \pm 2,5$  нг/мл. Через 60 месяцев средний уровень упал до 9% и 12% от исходного в I группе и II группах, соответственно. При этом в обеих группах больных выявлены статистически значимые различия по сравнению с исходными показателями ( $p<0,00001$ ).

Биохимический рецидив по определению ASTRO Phoenix зарегистрирован у 20 пациентов из 123 (16,3%). Таким образом, 5-летняя выживаемость без биохимического рецидива (ББРВ) во всей когорте пациентов перенесших брахитерапию составила 83,7% (рис. 1), что свидетельствует о высокой эффективности метода.

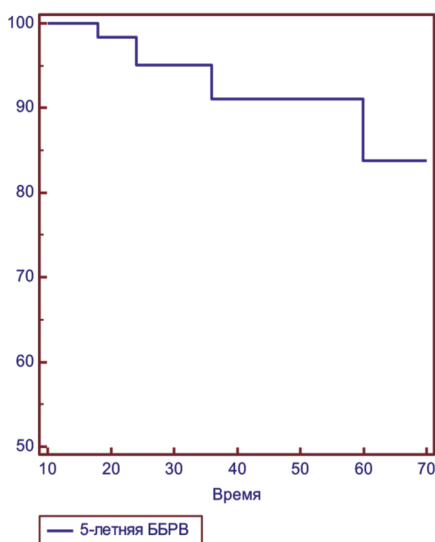


Рис. 1. Кривая ББРВ для всех пациентов

Все пациенты дожили до 5-летнего срока после брахитерапии, таким образом, общая и раково-специфическая выживаемость составили 100% и 100%, соответственно.

В первую очередь были проанализированы данные постимплантационной дозиметрии всех пациентов, перенесших брахитерапию. В среднем 90% объема предстательной железы (D90) получило дозу 148,1Гр в I группе и 123,8 Гр во II. В целом, из 62 больных I группы в течение первых 5 лет после брахитерапии рецидивы РПЖ зарегистрированы у 6 (9,7%) пациентов, во II группе из 61 пациента – у 14 (23,0%). Таким образом, 5-летняя ББРВ после проведения брахитерапии в группе больных, получивших дозу облучения  $D90 \geq 140$  Гр, была достоверно выше, чем в группе больных с дозой облучения  $<140$  Гр: 90,3% и 77,1% соответственно ( $p<0,05$ ) (рис. 2).

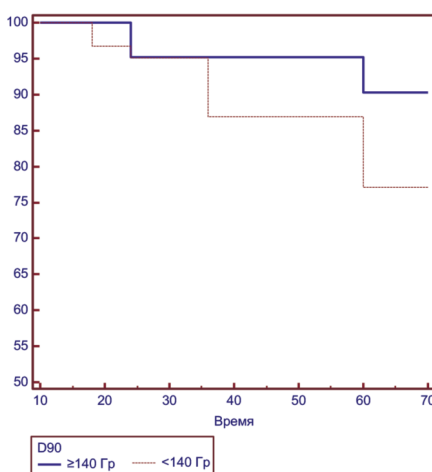


Рис. 2. ОБРВ больных РПЖ в зависимости от показателя D90 после имплантации в обеих группах

Таким образом, в нашем исследовании выявлена прямая зависимость между D90 и 5-летней выживаемостью без биохимического рецидива.

Основной целью нашей работы являлась разработка способа индивидуального прогнозирования безрецидивной выживаемости больных с локализованным РПЖ, основанного на оценке как предоперационных показателей стандартного обследования больного, так и дозиметрических показателей, рассчитанных при ПДА после брахитерапии закрытыми источниками <sup>125</sup>I.

Комплекс математико-статистического анализа включал корреляционный и регрессионный методы. На первом этапе были изучены показатели обследования больных до начала лечения и дозиметрические показатели после лечения, возможно значимые для прогнозирования безрецидивной выживаемости – 7 прогностических факторов, с помощью которых построена математическая модель индивидуального прогнозирования безрецидивной выживаемости (табл. 2).

Для отбора наиболее значимых прогностических факторов при построении модели использована процедура пошагового регрессионного анализа показателей.

На основании регрессионного анализа выделенных факторов прогноза была построена математическая модель индивидуального прогнозирования ожидаемой безрецидивной выживаемости больных с локализованным РПЖ после проведения низкодозной брахитерапии. ■

Таблица 2. Набор факторов для прогнозирования безрецидивной выживаемости больных с локализованным раком предстательной железы

Факторы прогноза	Градации	Обозначения, используемые в уравнениях
1. Возраст на момент операции	полных лет	$X_1$
2. Стадия	1,2	$X_2$
3. ПСА	нг/мл	$X_3$
4. Объем железы	см <sup>3</sup>	$X_4$
5. Оценка по шкале Gleason	балл	$X_5$
6. D90 фактический, после имплантации	Гр	$X_6$
7. V100 фактический, после имплантации	%	$X_7$

Уравнение регрессии после <sup>125</sup>I брахитерапии:

Формула модели имеет следующий вид:

$$h=g(z)=\frac{1}{1+e^{-z}}, \quad (1)$$

где  $z = a_0 + a_1X_1 + a_2X_2 + \dots + a_nX_n$

$a_0, a_1, a_2, \dots, a_n$  – коэффициенты модели

Величина  $h$  принимает значения от 0 до 1. Ее интерпретируют как вероятность отнесения к классу '1' (высокий риск рецидива). Если  $h < 0,5$ , то модель классифицирует пациента как здорового (низкий риск рецидива), если  $h \geq 0,5$ , модель классифицирует пациента как с высоким риском рецидива. Попытки создания линейной модели оказались неудачными в связи с низкой корреляционной зависимостью безрецидивной выживаемости от клинических признаков. Наивысший коэффициент корреляции Спирмена не превышал 0,3.

В связи с этим для построения модели использовалась квадратичная зависимость. В формулу модели вошли не только сами значения признаков, но и их всевозможные произведения ( $X_1^2, X_1X_2, X_3X_6, X_5^2$  и так далее). Если для построения модели использовать все 7 признаков, формула становится достаточно сложной (36 коэффициентов), правильно классифицировалось 118 пациентов из 123. При этом правильно классифицированных пациентов с рецидивами было 17 из 20. В связи со сложностью модели был проведен анализ значимости признаков и их произведений для ее упрощения. При незначительной потере в точности и небольшой потере в полноте удалось сократить количество коэффициентов до 15, при этом наиболее значимыми оказались следующие признаки: уровень ПСА, объем предстательной железы, степень дифференцировки опухоли по Gleason, постимплантационные показатели D90 и

V100. По упрощенной модели правильно классифицировалось 114 пациентов из 123. При этом правильно классифицированных больных с высоким риском рецидива было 15 из 20. Чувствительность модели составила 0,75, специфичность 0,96, а площадь под кривой, характеризующая точность модели – 0,79.

Важным аспектом применения данной математической модели является отсутствие необходимости в специальном программном обеспечении. Формулы можно встроить в стандартные приложения для работы с таблицами (пакеты MS Office, OpenOffice и др.).

## ОБСУЖДЕНИЕ

В литературе описывается несколько десятков прогностических моделей для определения эффективности лучевой терапии и, в частности, брахитерапии. В таблице 3 представ-

Таблица 3. Модели для прогнозирования результатов лечения пациентов с РПЖ методом низкодозной брахитерапии

Автор	Параметры, используемые для расчета	Валидизация (внутренняя/внешняя)	Точность (площадь под ROC кривой)	Выборка (рецидивы)	Прогнозируемый параметр
S.Frank [9]	Сумма Gleason, клиническая стадия, ДЛТ, ПСА до лечения	Внешняя валидизация номограмм Каттана	0,49	208 (15)	5-летняя ББРВ
A. Kaplan [10]	Сумма Gleason, клиническая стадия, ДЛТ, ПСА до лечения	Внешняя валидизация номограмм Каттана	0,51	747 (31)	ББРВ
S.Frank [11]	Сумма Gleason, клиническая стадия, ДЛТ, ПСА до лечения	Внешняя валидизация номограмм Каттана	0,66	683 (29)	ББРВ
M.Zelefsky [12]	Сумма Gleason, клиническая стадия, ПСА до лечения	Не заявлено	0,70	1466 (нет данных)	ББРВ
L.Potters [8]	Сумма Gleason, клиническая стадия, ДЛТ, ПСА до лечения, использованный изотоп, D90	Внутренняя	0,71	5931 (нет данных)	9-летняя ББРВ
A.D'Amico [13]	полнения брахитерапии, прирост ПСА, сумма Gleason, Возраст	Не заявлено	Не заявлено	221 (32)	Раково-специфическая выживаемость и метастатический РПЖ
J.Sylvester [14]	ПСА (<10, 10.1–19.9, >20)	Не заявлено	Не заявлено	215 (нет данных)	15-летняя ББРВ
J.Sylvester [14]	ПСА (<10, 10.1–19.9, >20)	Не заявлено	Не заявлено	215 (нет данных)	15-раково-специфическая выживаемость
J.Sylvester [14]	ПСА (<10, 10.1–19.9, >20)	Не заявлено	Не заявлено	215 (нет данных)	15-летняя общая выживаемость
N.Bittner [15]	ПСА, количество биоптатов, Gleason, % позитивных биоптатов, перинеуральная инвазия, V100, ДЛТ, группа риска, артериальная гипертензия, курение	Не заявлено	Не заявлено	1613 (нет данных)	ББРВ
N.Bittner [15]	ПСА, Gleason, % позитивных биоптатов, ДЛТ, группа риска, артериальная гипертензия	Не заявлено	Не заявлено	1613 (нет данных)	Раково-специфическая выживаемость
N.Bittner [15]	количество биоптатов, V100, D90, ДЛТ, группа риска, артериальная гипертензия, курение, диабет, возраст на момент имплантации	Не заявлено	Не заявлено	1613 (нет данных)	общая выживаемость
M.Cooper-berg [16]	CAPRA баллы	Не заявлено	Не заявлено	1441 (17)	Раково-специфическая выживаемость
R.Marshall [17]	Возраст, группа риска, гормональная терапия, БЭД	Не заявлено	Не заявлено	2495 (251)	ББРВ



лены сравнительные характеристики 14 прогностических моделей для пациентов, перенесших брахитерапию предстательной железы и опубликованных после 2007 года. Наиболее часто встречающиеся прогнозируемые параметры в этих публикациях: ББРВ, вероятность развития метастатического заболевания или смерти от РПЖ, общая выживаемость.

Из всех представленных прогностических моделей, наиболее высокая точность заявлена у L. Potters и соавт., модель разработана на когорте из 5931 пациента и прошла внутреннюю валидизацию [8]. Модель прогнозирует вероятность 9-летней ББРВ.

Для 11 моделей, которые также рассчитывают вероятность рецидива, данные по точности не представлены. Еще три модели являются внешней валидизацией номограмм Каттана, при этом они обладают невысокой точностью (площадь под ROC кривой 0,49, 0,51 и 0,66).

Также важно отметить, что большинство прогностических средств,

представленных в таблице, были разработаны на популяциях США, что также стоит учитывать при применении их в других регионах. Оптимальным представляется инструмент, который уже прошел внешнюю валидизацию на многонациональных когортах.

Отличие разработанного нами способа от других заключается в том, что в качестве факторов прогноза использовали следующую комбинацию клинических параметров: уровень ПСА до операции, объем ПЖ, градация по Gleason. Кроме того, учитывали дозиметрические показатели после проведения низкодозной брахитерапии D90 (Гр), V100 (%), что в конечном итоге позволило разработать модель, характеризующейся хорошей точностью – 0,79.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты нашей работы подтверждают, что тщательное обследо-

вание и правильный подбор пациентов, а также строгое соблюдение дозиметрических критериев позволяют добиваться наилучших результатов при лечении локализованного РПЖ методом  $^{125}\text{I}$  брахитерапии. При этом проблема индивидуального прогнозирования эффективности брахитерапии локализованного РПЖ остается весьма актуальной, достаточно сложной и еще не вполне решенной. Разработанная прогностическая модель может послужить инструментом при планировании новых клинических исследований, в том числе для изучения предсказательной точности на сроках, превышающих 5 лет, а также в группах пациентов повышенного риска. Использование критериев индивидуального прогнозирования ББРВ позволяет оценить эффективность проведенного лечения и составить план дальнейших диагностических и лечебных мероприятий. ■

**Ключевые слова:** рак предстательной железы, брахитерапия, постимплантационный дозиметрический анализ, прогноз.

**Key words:** prostate cancer, brachytherapy, post-implantation dosimetry analysis, prognosis.

### Резюме:

**Цель исследования.** Улучшить результаты лечения больных локализованным раком предстательной железы (РПЖ) методом  $^{125}\text{I}$  брахитерапии за счет индивидуального прогнозирования безрецидивной выживаемости больных после имплантации.

**Материалы и методы.** В исследование вошли 123 пациента с клинически локализованным РПЖ групп низкого и промежуточного рисков прогрессирования, которым была выполнена имплантация радиоактивных микроисточников  $^{125}\text{I}$  в монорежиме в период с 2000 по 2013 г. Основным критерием оценки являлась 5-летняя выживаемость без биохимического рецидива (ББРВ).

**Результаты.** Во всей когорте 5-летняя ББРВ составила 83,7%. Результаты лечения достоверно зависели от дозы облучения – ББРВ была выше в группе, получившей D90 не менее 140 Гр. При построении математической модели прогнозирования результатов лечения наиболее значимыми факторами прогноза оказались: уровень ПСА, объем предстательной железы, степень дифференцировки опухоли по Gleason, постимплантационные показатели D90 (дозой, получаемой 90% железы) и V100. Чувствительность модели составила 0,75, специфичность – 0,96, а площадь под кривой, характеризующая точность модели – 0,79.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

### Summary:

#### Prediction of biochemical-free survival for patients with prostate cancer after $^{125}\text{I}$ brachytherapy

A.V. Koryakin, A.V. Sivkov, V.N. Oshchepkov, D.A. Roshchin, B.Y. Alekseev, O.I. Apolikhin, A.D. Kaprin

**Purpose of the study:** To improve the results of treatment of patients with localized prostate cancer using the  $^{125}\text{I}$  brachytherapy by means of individual prediction of relapse-free survival of patients after implantation.

**Materials and methods.** The study included 123 patients with low and intermediate risk clinically localized prostate cancer who were implanted with  $^{125}\text{I}$  radioactive micro sources in the period from 2000 to 2013. The main evaluation criterion was 5-year biochemical disease free survival bDFS.

**Results.** In the whole cohort, the 5-year bDFS was 83.7%. The results of treatment depended on the radiation dose – the bDFS was higher in the group that received a D90 of at least 140 Gy. When building a mathematical model for predicting treatment outcomes, the most significant prognostic factors were: PSA level, prostate gland volume, Gleason score, post-implant of D90 and V100. The sensitivity of the model was 0.75, the specificity was 0.96, and the area under the curve characterizing the accuracy of the model was 0.79.

Authors declare lack of the possible conflicts of interests.

## ЛИТЕРАТУРА

- Каприн А.Д., Галкин В.Н., Иванов С.А., Карякин О.Б., Бiryukov В.А., Обухов А.А. Низкомощностная контактная лучевая терапия (брахитерапия) рака предстательной железы отечественными микроисточниками I-125 в монорежиме и в комбинации с тазовой лимфаденэктомией. *Урология* 2017;(1):38-42
- Солодкий В.А., Павлов А.Ю., Паньшин Г.А., Цыбульский А.Д., Кравцов И.Б., Исаев Т.К. Брахитерапия рака предстательной железы с использованием временных источников в монорежиме. *Вопросы онкологии* 2016;62(5):611-614
- Зырянов А.В., Ощепков В.Н., Свиридов П.В., Баранов А.В., Бiryukov В.А., Коротков В.А., и др. Рекомендации по лечению рака предстательной железы с помощью низкодозной перманентной внутритканевой лучевой терапии (брахитерапии). Экспертное совещание ОБР, 4 октября 2014, Москва. *Экспериментальная и клиническая урология* 2015;(2):37-46.
- Wakil G, Flam T, Gobaux V, Thiounn N, Pierrat N, Pontvert D, et al. Can intermediate-risk patients be safely treated with permanent implant prostate brachytherapy: long-term results of the first 1044 patients of the Paris Institut Curie/ Cochin Hospital/Necker Hospital Group. *Brachytherapy* 2011;10(S1):54. doi: <https://doi.org/10.1016/j.brachy.2011.02.093>
- Gastaldi E, Chiono L, Gallo F, Schenone M, Ninotta G, Chiarlone R, et al. Dosimetry doesn't seem to predict the control of organ-confined prostate cancer after I-125 brachytherapy. Evaluation in 150 patients. *Arch Ital Urol Androl* 2009;81(4):215-217.
- Ash D, Al-Qaisieh B, Bottomley D, Carey B, Joseph J. The correlation between D90 and outcome for I-125 seed implant monotherapy for localized prostate cancer. *Radiother Oncol* 2006;79(2):185-189.
- Roach M, 3rd, Hanks G, Thames, HJr. Schellhammer P, Shipley WU, Sokol GH, et al. Defining biochemical failure following radiotherapy with or without hormonal therapy in men with clinically localized prostate cancer: recommendations of the RTOG-ASTRO Phoenix Consensus Conference. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006;65(4):965-974.
- Potters L, Roach M 3rd, Davis BJ, Stock RG, Ciezki JP, Zelefsky MJ, et al. Postoperative nomogram predicting the 9-year probability of prostate cancer recurrence after permanent prostate brachytherapy using radiation dose as a prognostic variable. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010;76(4):1061-5. doi: 10.1016/j.ijrobp.2009.03.031..
- S. J. Frank, L. B. Levy, D. A. Kuban, A. K. Lee [et al.] Prostrom predicted brachytherapy outcomes are not universally accurate: an analysis based on the MD Anderson cancer center experience with 125 Iodine brachytherapy. *The Journal of urology*. 2009. Vol. 181. № 4. P. 1658-1664.
- Kaplan A, German L, Chen J, Matzkin H, Mabweesh NJ. Validation and comparison of the two Kattan nomograms in patients with prostate cancer treated with 125iodine brachytherapy. *BJU Int* 2012;109(11):1661-5. doi: 10.1111/j.1464-410X.2011.10748.x
- Frank SJ, Levy LB, van Vulpen M, Crook J, Sylvester J, Grimm P, Pugh TJ, et al. Outcomes after prostate brachytherapy are even better than predicted. *Cancer* 2012;118(3):839-47. doi: 10.1002/cncr.26307.
- Zelefsky MJ, Chou JF, Pei X, Yamada Y, Kollmeier M, Cox B, et al. Predicting biochemical tumor control after brachytherapy for clinically localized prostate cancer: The Memorial Sloan-Kettering Cancer Center experience. *Brachytherapy* 2012;11(4):245-9. doi: 10.1016/j.brachy.2011.08.003
- D'Amico AV, Moran BJ, Braccioforte MH, Dosoretz D, Salenius S, Katin M, et al. Risk of death from prostate cancer after brachytherapy alone or with radiation, androgen suppression therapy, or both in men with high-risk disease. *J Clin Oncol* 2009;27(24):3923-8. doi: 10.1200/JCO.2008.20.3992.
- Sylvester JE1, Grimm PD, Wong J, Galbreath RW, Merrick G, Blasko JC. Fifteen-year biochemical relapse-free survival, cause-specific survival, and overall survival following I125 prostate brachytherapy in clinically localized prostate cancer: Seattle experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2011;81(2):376-81. doi: 10.1016/j.ijrobp.2010.05.042
- Bittner N1, Merrick GS, Galbreath RW, Butler WM, Adamovich E, Wallner KE. Greater biopsy core number is associated with improved biochemical control in patients treated with permanent prostate brachytherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010;78(4):1104-10. doi: 10.1016/j.ijrobp.2010.02.068
- Cooperberg MR, Vickers AJ, Broering JM, Carroll PR. Comparative risk-adjusted mortality outcomes after primary surgery, radiotherapy, or androgen-deprivation therapy for localized prostate cancer. *Cancer* 2010;116(22):5226-34. doi: 10.1002/cncr.25456.
- Marshall RA, Buckstein M, Stone NN, Stock R. Treatment outcomes and morbidity following definitive brachytherapy with or without external beam radiation for the treatment of localized prostate cancer: 20-year experience at Mount Sinai Medical Center. *Urol Oncol*. 2014 Jan;32(1):38.e1-7. doi: 10.1016/j.urolonc.2013.03.004

## REFERENCES (1-3)

- Kaprin A.D., Galkin V.N., Ivanov S.A., Karyakin O.B., Biryukov V.A., Obuhov A.A. Nizkomoschnostnaya kontaktnaya lucheovaya terapiya (brahiterapiya) raka predstatelnoy zhelezhi otechestvennyimi mikroistochnikami I-125 v monorezhime i v kombinatsii s tazovoy limfadenektomiyey. [Low dose-rate contact radiation therapy (brachytherapy) for prostate cancer using domestic I-125 seeds as a monotherapy and combined with pelvic lymphadenectomy]. *Urologiya* 2017;(1):38-42. (In Russian)
- Solodkiy V.A., Pavlov A.Yu., Panshin G.A., Tsybul'skiy A.D., Kravtsov I.B., Isaev T.K. Brahiterapiya raka predstatelnoy zhelezhi s ispolzovaniem vremennykh istochnikov v monorezhime. [Brachytherapy as monotherapy for prostate cancer with the use of temporary sources]. *Voprosy onkologii* 2016;62(5):611-614. (In Russian)
- Zyryanov A.V., Oschepkov V.N., Sviridov P.V., Baranov A.V., Biryukov V.A., Korotkov V.A., i dr. Rekomendatsii po lecheniyu raka predstatelnoy zhelezhi s pomoschyu nizkodoznoy permanentnoy vnutritkanevoy lucheovoy terapii (brahiterapii). Ekspertnoe soveshchanie OBR, 4 oktyabrya 2014, Moskva. [Guidelines for prostate cancer treatment using the low-dosage permanent tissue radiation therapy (brachytherapy). Expert meeting of the Russian Brachitherapeutic Society (RBS), 4th October 2014, Moscow]. *Ekspertnaya i klinicheskaya urologiya* 2015;(2):37-46. (In Russian)

# Резидуальные камни после ПНЛ: проблемы диагностики и лечения (обзор литературы)

Д.С. Горелов<sup>1</sup>, Н.К. Гаджиев<sup>1</sup>, Г.Н. Акоюн<sup>2</sup>, А.О. Иванов<sup>1</sup>, В.Л. Щукин<sup>3</sup>, А.Э. Талышинский<sup>1</sup>, С.Б. Петров<sup>1</sup>

<sup>1</sup> ФБГОУ ВО ПСПбГМУ им. акад. И. П. Павлов

<sup>2</sup> ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России

<sup>3</sup> СПбГБУЗ «Городская больница №20».

## Сведения об авторах:

Горелов Д.С. – врач-уролог отделения урологии №2 (дистанционной литотрипсии и эндовидеохирургии), клиника урологии ПСПбГМУ им. акад. И. П. Павлова. Санкт-Петербург, Россия; e-mail: dsgorelov@mail.ru

Gorelov D.S. – urologist of the department of urology No. 2 (extracorporeal shock wave lithotripsy and endovideosurgery), clinic of urology, First Saint-Petersburg State Medical University n. a. I. P. Pavlov; e-mail: dsgorelov@mail.ru

Гаджиев Н.К. – к.м.н., врач-уролог, руководитель отделения урологии №2 (дистанционной литотрипсии и эндовидеохирургии), клиника урологии ПСПбГМУ им. акад. И. П. Павлова; Санкт-Петербург; e-mail: nariman.gadjiev@gmail.com

Gadjiev N.K. – PhD, head of the department of urology No. 2 (extracorporeal shock wave lithotripsy and endovideosurgery), clinic of urology, First Saint-Petersburg State Medical University n. a. I. P. Pavlov; e-mail: nariman.gadjiev@gmail.com

Акоюн Г.Н. – д.м.н., врач-уролог, доцент кафедры урологии ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова, Москва; e-mail: docgagik@mail.ru

Akoyun G.N. – Dr. Sc., associate professor of the Department of Urology, First Moscow State Medical University. I. M. Sechenov; e-mail: docgagik@mail.ru

Иванов А.О. – врач-уролог, заведующий отделением урологии №2 (дистанционной литотрипсии и эндовидеохирургии), клиника урологии ПСПбГМУ им. акад. И. П. Павлова. Санкт-Петербург, Россия; e-mail: andrey\_ivanov\_62@bk.ru

Ivanov A.O. – chief of the department of urology No. 2 (extracorporeal shock wave lithotripsy and endovideosurgery), clinic of urology, First Saint-Petersburg State Medical University n. a. I. P. Pavlov; e-mail: andrey\_ivanov\_62@bk.ru

Щукин В.Л. – врач-уролог, отделения хирургии, ГБУЗ «Городская больница №20». Санкт-Петербург; e-mail: yankovicspb@mail.ru

Schukin V.L. – urologist, of Department of Surgery of the City Hospital №20. Saint-Petersburg; e-mail: yankovicspb@mail.ru

Талышинский А.Э. – врач-уролог, отделение урологии №2 (дистанционной литотрипсии и эндовидеохирургии), клиника урологии ПСПбГМУ им. акад. И. П. Павлова. Санкт-Петербург, Россия; e-mail: ali-ta@mail.ru

Talyshinskiy A.E. – urologist of department of urology No. 2 (extracorporeal shock wave lithotripsy and endovideosurgery), clinic of urology, First Saint-Petersburg State Medical University n. a. I. P. Pavlov; e-mail: ali-ta@mail.ru

Петров С.Б. – д.м.н., профессор, в. руководитель клиники урологии ПСПбГМУ им. акад. И. П. Павлова. Санкт-Петербург; e-mail: petrov-uro@yandex.ru

Petrov S.B. – Dr. Sc., professor, Head of urology clinic of the First Saint-Petersburg State Medical University n. a. I. P. Pavlov; e-mail: petrov-uro@yandex.ru

В настоящее время малоинвазивные методики лечения камней почек практически полностью вытеснили открытую хирургию из арсенала уролога. Благодаря этому удалось повысить эффективность лечения нефролитиаза, а также значительно снизить травматичность хирургических вмешательств и частоту осложнений. Тем не менее, достичь полного освобождения почки от камней после операции удается далеко не всегда. Понятие «SFR» (Stone Free Rate – частота полного освобождения почки от камней) является одним из ключевых критериев оценки эффективности хирургического лечения мочекаменной болезни и подразумевает полное отсутствие конкрементов по данным послеоперационного обследования [1]. Резидуальными камнями называются фрагменты, остающиеся

в мочевых путях после оперативного лечения [2]. Также в литературе существует такое понятие, как «клинически незначимые резидуальные фрагменты», изначально использовавшееся для определения камней, оставшихся в чашечно-лоханочной системе (ЧЛС) почки после дистанционной ударно-волновой литотрипсии (ДУВЛ) [3]. Клинически незначимыми считаются фрагменты размером менее 4 мм, не вызывающие обструкцию мочевыводящих путей или активный воспалительный процесс [4]. Тем не менее, по данным ряда исследований до 37% резидуальных фрагментов изначально расцениваемых как клинически незначимые, впоследствии могут увеличиваться в размерах, поддерживать воспалительный процесс или вызывать обструкцию мочевыводящих путей. В связи с этим, клинически значимыми было предложено считать ре-

зидуальные фрагменты более 2 мм [5]. По данным исследования А.С. Emmott и соавт., повторные вмешательства потребовались 28,2% пациентов с резидуальными фрагментами более 4 мм и 16,9% пациентов – с камнями меньшего размера [2]. Таким образом, само понятие «клинически незначимые резидуальные фрагменты» обоснованно подвергается сомнению и любые резидуальные фрагменты нужно расценивать как потенциально клинически значимые.

Перкутанная нефролитотомия (ПНЛ) – малоинвазивная методика, являющаяся, согласно рекомендациям EAU, золотым стандартом при лечении крупных (более 20 мм) камней почек [6]. По данным различных исследований, SFR при данном виде лечения варьирует от 55% до 90% [2,7,8], что зависит от ряда таких факторов, как анатомия ЧЛС, количество и размеры камней, ин-

траоперационная ретропульсия фрагментов в трудно достигаемые отделы ЧЛС, плохая визуализация из-за кровотечения, а также химический состав камней [9]. Для повышения эффективности перкутанного хирургического лечения камней почек важно оценить следующие факторы:

- прогноз оставления резидуальных камней до операции;
- интраоперационная оценка состояния SFR;
- послеоперационная диагностика резидуальных камней;
- возможные способы удаления резидуальных камней.

### ПРОГНОЗ ОСТАВЛЕНИЯ РЕЗИДУАЛЬНЫХ КАМНЕЙ

При планировании вмешательства на предоперационном этапе можно спрогнозировать вероятность оставления резидуальных фрагментов. Для этого разработан ряд специализированных номограмм:

- S.T.O.N.E. нефролитометрия (Stone size – размер камня; Tract length – длина перкутанного доступа; Obstruction – наличие обструкции; Calices – количество чашечек с конкрементами; Essence – плотность камня). Параметры рассчитываются по данным КТ и оцениваются в баллах (минимум 5, максимум 13 баллов). Сложность планируемой операции и вероятность оставления резидуальных камней коррелируют с повышением количества баллов [10];

- Система Guy (I степень – единственный камень средней или нижней группы чашечек почки с простой анатомией чашечно-лоханочной системы (ЧЛС); II степень – единственный камень верхней группы чашечек или множественные камни почки с простой анатомией ЧЛС или единственный камень почки любой локализации с аномальным строением ЧЛС; III степень – множественные камни почки с аномальным строением ЧЛС или камень дивертикула чашечки или неполный коралловидный камень; IV степень – полный

коралловидный камень или пациент с камнем почки и расщеплением позвоночника (spina bifida) или повреждением позвоночника) [11];

- STAGHORN морфометрия – расчет объема камня с помощью специального программного обеспечения и данных мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ); выбор оптимальной чашечки почки для перкутанного доступа с целью достижения максимальных фрагментов камней (SFR); «нежелательные» чашечки для перкутанного доступа – чашечки, отходящие под острым углом и с узким перешейком менее 8 мм [12];

- Логистическая регрессионная модель, в которой в качестве независимых предикторов исхода операции оценивается количество, размер, локализация камней и степень выраженности гидронефроза [13];

- Классификация K1-K4 (K1 – конкремент выполняет лоханку и одну из чашечек; K2 – конкремент расположен в лоханке внепочечного типа с отростками в двух и более чашечках; K3 – конкремент расположен в лоханке внутрипочечного типа с отростками во всех чашечках; K4 – конкремент имеет отростки и выполняет всю деформированную лоханочно-чашечную систему [14];

- Нефролитометрическая номограмма CROES (включает многочисленные параметры, такие как площадь и локализация камня, наличие коралловидного уролитиаза, предшествующее оперативное лечение камней почек) [15];

- Номограмма ACS включает в себя три параметра, определяемых при компьютерной томографии: камень в дополнительной чашечке, отходящей под углом > 45 градусов, обозначенный как «острый угол» – «acute angle» (A), камень (> 10 мм) в дополнительной длиной чашечке с узким (> 8 мм) перешейком, обозначенный как «осложненная чашечка» – «complicated calyx» (C), и размер камня (> 24 мм), обозначенный как «размер» – «size» (S). При ACS равном 3 баллам, то есть когда присутствовали все параметры,

вероятность удаления всех камней из почки после первого этапа ПНЛ составляет не более 10%. При отсутствии всех параметров (ACS равняется 0), вероятность полной элиминации конкрементов из почки составляет 91% [16].

Использование любой из вышеперечисленных номограмм гипотетически позволяет добиться повышения эффективности ПНЛ за счет оптимального подбора инструментов, выбора типа укладки пациента на операционном столе, готовности к стадированию хирургического лечения при коралловидных камнях. Возможность оперирующего хирурга комбинировать ультразвук и рентген-аппарат для получения оптимального чрескожного доступа, применение мультидоступа, использование различных методов дробления камня (пневмокинетический, ультразвуковой, лазерный) позволяют значительно сократить количество резидуальных фрагментов.

### ДИАГНОСТИКА РЕЗИДУАЛЬНЫХ КАМНЕЙ

Диагностические мероприятия, направленные на выявление резидуальных камней, можно разделить на два этапа: интраоперационный и послеоперационный. На интраоперационном этапе диагностики пациенту выполняется рентгеноскопия, ультразвуковое исследование (УЗИ), а также тщательная инспекция чашечно-лоханочной системы ригидным или гибким инструментом. Применение УЗИ и рентгеноскопии является важным, так как мнение хирурга об отсутствии резидуальных камней или об отсутствии их клинической значимости, основанное только на данных эндоскопии, может быть ошибочным [2,17]

В исследовании А.М. Harraz и соавт. были проанализированы результаты обследования 306 пациентов, которым выполнялась ПНЛ. По результатам интраоперационной эндоскопической инспекции отсутствие резидуальных камней отмеча-

лось у 236 пациентов. По результатам послеоперационной компьютерной томографии (КТ), резидуальные камни не были выявлены только у 170 пациентов. То есть чувствительность и специфичность эндоскопической оценки SFR составила 22,8% и 55,5%, соответственно [17]. При использовании гибких инструментов для интраоперационной инспекции чашечно-лоханочной системы SFR может достигать, по различным данным, от 78% до 92,6% [18,19]. До недавнего времени стандартом обследования на послеоперационном этапе являлась комбинация ультразвукового исследования и обзорной урографии. Оба метода имеют ряд недостатков. Наиболее клинически значимые среди них – это плохое выявление резидуальных фрагментов с низкой плотностью, наличие структур, затеняющих область поиска, а также некорректная оценка размеров мелких фрагментов [20]. В настоящее время наиболее точным методом диагностики после ПНЛ является мультиспиральная компьютерная томография (МСКТ), обладающая более высокой разрешающей способностью, чем традиционные методы, что позволяет обнаруживать камни любого размера с высокой чувствительностью [21,22,23]. Превосходство компьютерной томографии над другими методами визуализации для выявления камней хорошо продемонстрировано в ряде исследований [18,20]. М. Gokse и соавт. изучили чувствительность различных диагностических методов при выявлении резидуальных фрагментов. Была проведена оценка чувствительности УЗИ, обзорной рентгенографии и КТ без внутривенного контрастирования у 173 пациентов после ПНЛ. Чувствительность КТ составила 100% вне зависимости от размера камня. Для УЗИ и обзорной рентгенографии важную роль играл размер резидуального камня. Так, при камнях более 4 мм, чувствительность ультразвукового исследования составила 57,1%, а обзорной рентге-

нографии – 85%. Если размеры резидуальных камней были менее 4 мм, то чувствительность исследований снижалась до 52,5% и 70,5%, соответственно [24]. Основной проблемой при назначении МСКТ является высокая лучевая нагрузка, поэтому целесообразным является выполнение низкодозной компьютерной томографии без внутривенного контрастирования, при которой лучевая нагрузка составляет в среднем не более 1 мЗв при сохранении высокой информативности [25]. В отношении сроков выполнения послеоперационного КТ, большинство авторов склоняются к выполнению исследования через месяц, однако все большую популярность набирает тактика проведения КТ в первые сутки после операции [9,23]. Получение результатов томографии в раннем послеоперационном периоде является важным для определения тактики дальнейшего лечения пациента – при четкой локализации резидуальных камней возможно выполнение second-look нефроскопии в ближайшее время после операции, по нефростомическому ходу, без выписки пациента [26,27].

## ЛЕЧЕНИЕ

Выбор метода лечения пациентов с резидуальными камнями зависит от локализации, размера, количества камней и их химического состава. Для удаления резидуальных фрагментов можно использовать следующие методики:

- дистанционная ударно-волновая литотрипсия (ДУВЛ);
- повторная нефроскопия (second-look nephroscopy);
- повторная ПНЛ;
- ретроградная интратрениальная хирургия (RIRS);
- медикаментозная терапия;
- динамическое наблюдение.

ДУВЛ целесообразно применять при солитарных резидуальных камнях плотностью менее 1000 HU. При расположении фрагментов в нижней группе чашечек ДЛТ менее эффек-

тивна по сравнению с эндоскопическими методами (Stone Free Rate – 73%) [28,29]. Ранее активно применялась Sandwich-терапия (сочетание ПНЛ и ДЛТ), которая подразумевала выполнение ПНЛ с последующей ДЛТ и повторной нефроскопией [30]. Однако на сегодняшний день эндоскопические методы лечения показывают более высокую эффективность и экономическую целесообразность применения [31].

Повторная нефроскопия выполняется под внутривенной или местной анестезией. Инструмент (полуригидный или гибкий) заводится в ЧЛС по уже имеющемуся нефростомическому ходу с последующей экстракцией или лазерным дроблением резидуального фрагмента [26,32]. При планировании процедуры необходимо не только учитывать размеры, количество и локализацию камней, но и соотносить диаметр инструмента и максимальный размер фрагментов с диаметром нефростомического хода. Повторная нефроскопия обычно выполняется в раннем послеоперационном периоде без выписки пациента. Несмотря на то, что классическая процедура подразумевает применение общей анестезии, современные тенденции направлены на применение местной анестезии или проведение нефроскопии без обезболивания. S. Giannacopoulos и соавт. провели исследование, в котором повторная нефроскопия под местной анестезией с использованием гибкого уретеронефроскопа в сочетании с гольмиевым лазером выполнялась пациентам с резидуальными камнями в течение 48-96 часов после ПНЛ. В исследование были включены 30 пациентов – 14 (46,7%) мужчин и 16 (53,3%) женщин, средний возраст составил 45,2 +/- 17,5 лет, у которых были выявлены резидуальные камни (от 1 до 2) размером 8-15 мм. Интенсивность болевого синдрома оценивалась по шкале NRS (numeric rating scale) от 0 до 5 баллов. В среднем, уровень боли составил 1,39±1,08 [33]. Возможность выполнения second-look нефроскопии без использования общей анестезии является ценной опцией, ■

так как позволяет избавить пациента от резидуальных камней в раннем послеоперационном периоде, без необходимости повторной госпитализации.

## ПОВТОРНАЯ ПНЛ

Повторная ПНЛ отличается от second-look нефроскопии необходимостью формирования нового нефростомического доступа [34]. Чаще всего, этот метод используется для лечения коралловидных камней или в тех ситуациях, когда удалить все камни через один доступ не представляется возможным. Для пациентов с единственной почкой, хронической почечной недостаточностью, инфекционными камнями выполнение ПНЛ одномоментно через несколько доступов также не всегда оправдано. Поэтому, на этапе предоперационного планирования с пациентом обсуждается возможность лечения в несколько этапов [35].

## РЕТРОГРАДНАЯ ИНТРАРЕНАЛЬНАЯ ХИРУРГИЯ

В связи с развитием оборудования, внедрением гибких уретероскопов, применением лазерной литотрипсии ретроградная интравенальная хирургия все более интенсивно внедряется в клиническую практику и серьезно рассматривается как альтернатива ПНЛ. В недавнем исследовании L. Chen и соавт. описали применение гибкой уретероскопии с использованием гольмиевого лазера в лечении резидуальных камней, возникших после ПНЛ. Через 3 месяца после этой операции stone-free rate составляла 88,9% [36]. В другом исследовании, выполненном G. Xu и соавт. описано сравнение RIRS и ДЛТ в лечении резидуальных фрагментов. SFR при применении RIRS через 1 месяц наблюдался у 84,7% пациентов; этот показатель увеличился до 91,3% через 3 месяца, в то время как SFR в группе ДЛТ составил 64,6% и 72,9% через 1 и 3 месяца, соответственно [37]. Возмож-

ными лимитирующими факторами для проведения RIRS могут считаться высокая цена (с учетом дорогостоящего оборудования) и необходимость проведения операции под эндотрахеальным наркозом. Появление на рынке одноразовых гибких уретероскопов может позволить снизить стоимость операции и более широко применять ретроградные методики в лечении резидуального нефролитиаза [38].

## МЕДИКАМЕНТОЗНАЯ ТЕРАПИЯ

Медикаментозная терапия редко применяется в качестве монотерапии при лечении резидуальных камней. Состав камней является главным фактором, влияющим на эффективность медикаментозной терапии. Для проведения литолиза наиболее перспективными являются уратные камни. Эффективность литолиза последних оставляет порядка 80%. Основным принципом литолитической терапии уратных камней является подщелачивание мочи с помощью фармакологических средств (цитратные смеси) и коррекции диеты [39]. Для прогнозирования эффективности литолиза уратных камней можно использовать «Урат-Индекс» – произведение значений pH мочи и плотности камня ( $UrInd = (pH \times Dens)$ ) [40]. При  $UrInd < 3600$  камень с вероятностью 90% является уратным. При корректном подборе терапии пациент с уратными резидуальными камнями может избежать повторного оперативного вмешательства.

Проведение медикаментозной и литолитической терапии инфекционных камней требует индивидуального подхода к пациенту и наличия достаточной квалификации уролога при выборе препаратов. Важным отличием тактики лечения инфекционных камней, в отличие от уратных, является необходимость максимально полного освобождения почки от камней [41]. При несоблюдении этого условия вероятность рецидива крайне высока. После удаления всех фрагмен-

тов пациентам проводится антибактериальная терапия по результатам бактериологического исследования удаленного камня и мочи, полученной из ЧЛС оперированной почки и терапия, направленная на подкисление мочи [42].

Пациентам с высоким риском рецидива камнеобразования после ПНЛ можно проводить чрескожный гемолитиз через нефростомический дренаж. Для подкисления мочи используются такие препараты, как Suby G и ренацидин [43].

## ДИНАМИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

Как уже отмечалось ранее, классическое представление о клинически незначимых резидуальных камнях в настоящее время подверглось серьезному переосмыслению [2,4,5]. Тем не менее, динамическое наблюдение при резидуальных камнях менее 4 мм, не вызывающих обструкцию, может быть оправданной тактикой лечения в некоторых случаях. По данным A. Ganpule и M. Desai, отмечается спонтанное отхождение более 65% подобных камней в течение трех месяцев после операции [8]. Динамическое наблюдение подразумевает контроль за локализацией и размерами резидуального камня, а также изменениями в лабораторных анализах. При развитии обструкции верхних мочевых путей или воспалительных явлений целесообразно переходить к более активной лечебной тактике [5].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проблема резидуальных камней на сегодняшний день остается крайне актуальной. Понимание способов прогнозирования SFR, а также методов интра- и послеоперационной диагностики позволяют выбрать оптимальную лечебную тактику для каждого пациента, в зависимости от локализации, количества, размеров и состава резидуальных камней, с целью достижения максимального SFR. ■

**Ключевые слова:** мочекаменная болезнь, перкутанная нефролитотомия, резидуальные камни.

**Key words:** urolithiasis, percutaneous nephrolithotomy, residual stones.

### Резюме:

**Актуальность:** Современные малоинвазивные методики лечения нефролитиаза позволяют повысить эффективность лечения при значительном снижении травматичности хирургических вмешательств и частоты осложнений. В настоящее время «золотым стандартом» лечения крупных (более 2 см) камней почек является перкутанная нефролитотрипсия (ПНЛ). Одним из ключевых критериев оценки эффективности является «SFR» (Stone Free Rate – частота полного освобождения почки от камней). Ранее считалось, что резидуальные камни менее 4 мм являются клинически незначимыми, однако, по данным современных исследований, резидуальные камни любого размера следует расценивать как потенциально клинически значимые.

**Цель:** Проанализировать эффективность методик прогнозирования оставления резидуальных камней после ПНЛ, информативность различных методов интра- и послеоперационной диагностики, а также эффективность методов лечения резидуальных камней.

**Материалы и методы:** Выполнен поиск литературы по двум поисковым базам: PUBMED и Google Scholar. Поискные слова: Мочекаменная болезнь, перкутанная нефролитотомия, резидуальные камни. Проведен сравнительный анализ номограмм, используемых для прогнозирования SFR; таких методов диагностики как ультразвуковое исследование, обзорная урография, мультиспиральная компьютерная томография и эндоскопическая инспекция ЧЛС. Также проведен анализ различных методов лечения резидуальных камней: дистанционная ударно-волновая литотрипсия (ДУВЛ), повторная нефроскопия (second-look nephroscopy), повторная ПНЛ, ретроградная интратенальная хирургия (RIRS), медикаментозная терапия, динамическое наблюдение.

**Результаты:** Использование специализированных номограмм на предоперационном этапе позволяет прогнозировать вероятность достижения SFR. Компьютерная томография обладает наиболее высокой разрешающей способностью выявления резидуальных камней. Выполнение ее в раннем послеоперационном периоде позволяет не только выявить резидуальные камни, но и выбрать оптимальную тактику их лечения.

**Заключение:** Проблема резидуальных камней на сегодняшний день является очень актуальной. Достижение максимальной SFR возможно благодаря прогнозированию, а также выбору оптимальных методов диагностики и лечения резидуальных камней, в зависимости от их размеров, количества, локализации и состава.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

### Summary:

#### Residual stones after PNL: problems of diagnosis and treatments (literature review)

D.S. Gorelov, N.K. Gadzhiev, G.N. Akopyan, A.O. Ivanov,  
V.L. Schukin, A.E. Talyshinsky, S.B. Petrov

**Relevance:** Modern minimally invasive methods of treatment of nephrolithiasis can improve the effectiveness of treatment with a significant reduction in the trauma of surgical interventions and the frequency of complications. Currently, the "gold standard" treatment of large (more than 2 cm) kidney stones is percutaneous nephrolithotomy (PCNL). One of the key criteria for evaluating the effectiveness is "SFR" (Stone Free Rate – the frequency of complete release of the kidney from stones). Previously, it was believed that residual stones less than 4 mm are clinically insignificant, however, according to modern studies, residual stones of any size should be regarded as potentially clinically significant.

**Objective:** to analyze the effectiveness of methods for predicting the abandonment of residual stones after PCNL, the informativeness of various methods of intra – and postoperative diagnosis, as well as the effectiveness of methods of treatment of residual stones.

**Materials and methods:** literature was searched in two databases: PUBMED and Google Scholar. Keywords: urolithiasis, percutaneous nephrolithotomy, residual stones. A comparative analysis of the nomograms used to predict SFR, such diagnostic methods as ultrasound, survey urography, multispiral computed tomography and endoscopic inspection of the kidney. Various methods of treatment of residual stones were also analyzed: extracorporeal shock wave lithotripsy (ESWL), second-look nephroscopy, repeated PCNL, retrograde intrarenal surgery (RIRS), drug therapy.

**Results:** The use of specialized nomograms at the preoperative stage makes it possible to predict the probability of achieving SFR. Computed tomography has the highest resolution detection of residual stones. Its implementation in the early postoperative period allows not only to identify residual stones, but also to choose the optimal treatment tactics.

**Conclusion:** The problem of residual stones is very urgent today. Achieving maximum SFR is possible through prediction and selection of optimal methods of diagnosis and treatment of residual stones, depending on their size, number, location and composition.

Authors declare lack of the possible conflicts of interests.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Bahílo Mateu P, Budía Alba A, Liatsikos E, Trassierra Villa M, López-Acón JD, Boronat Tormo F. Is extracorporeal shock wave lithotripsy a current treatment for urolithiasis? A systematic review. *Actas Urol Esp* 2017;41(7):426-434. doi: 10.1016/j.acuro.2017.01.011.
2. Emmott AS, Brotherhood HL, Paterson RF, Lange D, Chew BH. Complications, re-intervention rates, and natural history of residual stone fragments after percutaneous nephrolithotomy. *J Endourol* 2018;32(1):28-32. doi: 10.1089/end.2017.0618.
3. Strem SB, Yost A, Mascha E. Clinical implications of clinically insignificant stone fragments after extracorporeal shock wave lithotripsy. *J Urol* 1996;55(4):1186-1190.
4. Delvecchio FC, Preminger GM. Management of residual stones. *Urol Clin North Am* 2000;27(2):347-354.
5. Raman JD, Bagrodia A, Gupta A, Bensalah K, Cadeddu JA, Lotan Y, et al. Natural history of residual fragments following percutaneous nephrostolithotomy. *J Urol* 2009;181(3):1163-8. doi: 10.1016/j.juro.2008.10.162.
6. EAU Guidelines. URL: <https://uroweb.org/individual-guidelines/non-oncology-guidelines/>
7. Tirapegui FI, González MS, González IP, Daels FP. Pyelocaliceal distribution of kidney stones used as an outcome predictor in percutaneous nephrolithotomy after being evaluated with preoperative and postoperative CT scan. *J Endourol* 2009;23(3):399-403. doi: 10.1089/end.2008.0217.
8. Ganpule A, Desai M. Fate of residual stones after percutaneous nephrolithotomy: a critical analysis. *J Endourol* 2018;32(1):28-32. doi: 10.1089/end.2008.0217
9. De la Rosette J, Assimos D, Desai M, Gutierrez J, Lingeman J, Scarpa R, et al. The clinical research office of the endourological society percutaneous nephrolithotomy global study: indications, complications, and outcomes in 5803 patients. *J Endourol* 2011; 25(1):11-7. doi: 10.1089/end.2010.0424.
10. Okhunov Z, Friedlander J, George AK, Duty BD, Moreira DM, Srinivasan AK, et al. S.T.O.N.E. nephrolithometry: Novel surgical classification system for kidney calculi. *Urology* 2013;81(6):1154-1159. doi: 10.1016/j.urology.2012.10.083
11. Thomas K, Smith NC, Hegarty N, Glass JM. Guy's stone score-grading the complexity of percutaneous nephrolithotomy procedures. *Urology* 2011;78(2):277-81. doi: 10.1016/j.jurology.2010.12.026.
12. Mishra S, Sabnis RB, Desai MJ. Staghorn morphometry: a new tool for clinical classification and prediction model for percutaneous nephrolithotomy monotherapy. *Endourol* 2012;26(1):6-14. doi: 10.1089/end.2011.0145.
13. Zhu Z, Wang S, Xi Q, Bai J, Yu X, Liu J. Logistic regression model for predicting stone-free rate after minimally invasive percutaneous nephrolithotomy. *Urology* 2011;78(1):32-36. doi: 10.1016/j.jurology.2010.10.034.
14. Яненко Э., Хурцев К., Макарова Т. Классификация кораллоидного нефролитиаза и алгоритм лечебной тактики. Материалы IV Всесоюзного съезда урологов 1990. С. 600-601.
15. Smith A, Averch TD, Shahrouh K, Opondo D, Daels FPJ, Labate G, et al. A nephrolithometric nomogram to predict treatment success of percutaneous nephrolithotomy. *J Urol* 2013;190(1):149-56. doi: 10.1016/j.juro.2013.01.047.
16. Гаджиев Н.К., Григорьев В.Е., Мазуренко Д.А., Малхасян В.А., Обидняк В.М., Писарев А.В. и соавт. Система «ACS» или новый способ прогнозирования эффективности перкутанной нефролитотомии. *Экспериментальная и клиническая урология* 2018;(3):52-56
17. Harraz AM, Osman Y, El-Nahas AR, Elsayy AA, Fakhredin I, Mahmoud O, et al. Residual stones after percutaneous nephrolithotomy: comparison of intraoperative assessment and postoperative non-contrast computerized tomography. *World J Urol* 2017;35(8):1241-1246. doi: 10.1007/s00345-016-1990-4.
18. Pearle MS, Watanabé LM, Mullican MA. Sensitivity of noncontrast helical computerized tomography and plain film radiography compared to flexible nephroscopy for detecting residual fragments after percutaneous nephrostolithotomy. *J Urol* 1999;162(1):23-6.
19. Portis AJ, Laliberte MA, Drake S, Holtz C, Rosenberg MS, Bretzke CA. Intraoperative fragment detection during percutaneous nephrolithotomy: evaluation of high magnification rotational fluoroscopy combined with aggressive nephroscopy. *J Urol* 2006;175(1):162-5;
20. Osman Y, El-Tabey N, Refai H, Elnahas A, Shoma A, Eraky I, et al. Detection of residual stones after percutaneous nephrolithotomy: role of nonenhanced spiral computerized tomography. *J Urol* 2008;179(1):198-200.
21. Acar C, Cal C. Impact of residual fragments following endourological treatments in renal stones. *Adv Urol* 2012;2012:813523. doi: 10.1155/2012/813523.
22. Dai JC, Ahn JS, Holt SK, May PC, Sorensen MD, Harper JD. National imaging trends after percutaneous nephrolithotomy. *J Urol* 2018;200(1):147-153. doi: 10.1016/j.juro.2018.01.078.
23. Ahmad AA, Alhunaidi O, Aziz M, Omar M, Al-Kandari AM, El-Nahas A, et al. Current trends in percutaneous nephrolithotomy: an internet-based survey. *Ther Adv Urol* 2017;9(9-10):219-226. doi:10.1177/1756287217724726
24. Gokce MI, Ozden E, Suer E, Gulpinar B, Gulpinar O, Tungal S. Comparison of imaging modalities for detection of residual fragments and prediction of stone related events following percutaneous nephrolithotomy. *Int Braz J Urol* 2015;41(1):86-90. doi: 10.1590/S1677-5538.IBJU.2015.01.12.
25. Andrabi Y, Patino M, Das CJ, Eisner B, Sahani DV, Kambadakone A. Advances in CT imaging for urolithiasis. *Indian J Urol* 2015;31(3):185-93. doi: 10.4103/0970-1591.156924.
26. Raman JD, Bagrodia A, Bensalah K, Pearle MS, Lotan Y. Residual fragments after percutaneous nephrolithotomy: cost comparison of immediate second look flexible nephroscopy versus expectant management. *J Urol* 2010;183(1):188-93. doi: 10.1016/j.juro.2009.08.135.
27. Sountoulides P, Metaxa L, Cindolo L. Is computed tomography mandatory for the detection of residual stone fragments after percutaneous nephrolithotomy? *J Endourol* 2013;27(11):1341-8. doi: 10.1089/end.2012.0253.
28. Meretyk S, Gofrit ON, Gafni O, Pode D, Shapiro A, Verstandig A, et al. Complete staghorn calculi: random prospective comparison between extracorporeal shock wave lithotripsy monotherapy and combined with percutaneous nephrostolithotomy. *J Urol* 1997; 157(3):780-6.
29. Merhej S, Jabbour M, Samaha E, Chalouhi E, Moukharzel M, Khour R, et al. Treatment of staghorn calculi by percutaneous nephrolithotomy and SWL: the Hotel Dieu de France experience. *J Endourol* 1998;12(1):5-8.
30. Strem SB, Yost A, Dolmatch B. Combination "sandwich" therapy for extensive renal calculi in 100 consecutive patients: immediate, long-term and stratified results from a 10-year experience. *J Urol* 1997;158(2):342-5.
31. Bahílo Mateu P, Budía Alba A, Liatsikos E, Trassierra Villa M, López-Acón JD, de Guzmán Ordaz D, et al. Is extracorporeal shock wave lithotripsy a current treatment for urolithiasis? A systematic review. *Actas Urol Esp* 2017;41(7):426-434. doi: 10.1016/j.acuro.2017.01.011.
32. Kaan Özdedeli, Mete Çek. Residual fragments after percutaneous nephrolithotomy. *Balkan Med J* 2012; 29(3): 230-235. doi: 10.5152/balkanmedj.2012.082.
33. Giannakopoulos S, Gardikis S, Bantis A, Kalaitzis C, Zissimopoulos A, Touloupidis S. Second-look flexible nephroscopy combined with holmium: yttrium-aluminum-garnet laser lithotripsy under local anesthesia: a prospective study. *Urology* 2017;99:27-32. doi: 10.1016/j.jurology.2016.06.074.
34. Guohua Zeng, Zhijian Zhao, ShawPong Wan, Zanlin Mai, Wenqi Wu, Wen Zhong et al. Minimally invasive percutaneous nephrolithotomy for simple and complex renal caliceal stones: a comparative analysis of more than 10,000 cases. *J Endourol* 2013;27(10):1203-1208. doi: [10.1089/end.2013.0061]
35. Zhao Z, Cui Z, Zeng T, Wan SP, Zeng G. Comparison of 1-stage with 2-stage multiple-tracts mini-percutaneous nephrolithotomy for the treatment of staghorn stones: a matched cohorts analysis. *Urology* 2016;87:46-51. doi: 10.1016/j.jurology.2015.09.006
36. Chen L, Sha ML, Li D, Zhuo J, Jiang CY, Zhu YP, et al. Treatment for residual stones using flexible ureteroscopy and holmium laser lithotripsy after the management of complex calculi with single-tract percutaneous nephrolithotomy. *Lasers Med Sci* 2017;32(3):649-654. doi: 10.1007/s10103-017-2162-5.
37. Xu G, Wen J, Li Z, Zhang Z, Gong X, Chen J, et al. A comparative study to analyze the efficacy and safety of flexible ureteroscopy combined with holmium laser lithotripsy for residual calculi after percutaneous nephrolithotripsy. *Int J Clin Exp Med* 2015;8(3):4501-7.
38. Гаджиев Н.К., Гаджиева А.Б., Моллаев Р.А., Горелов Д.С., Малхасян В.А., Мазуренко Д.А. и соавт. Сравнительный обзор одноразовых гибких уретеронефроскопов. *Экспериментальная и клиническая урология* 2018;(2):36-42
39. Goldfarb DS. Empiric therapy for kidney stones. *Urolithiasis* 2019;47(1):107-113. doi: 10.1007/s00240-018-1090-6
40. Гаджиев Н.К., Изиев М.М., Горелов Д.С., Акопян Г.Н., Арсеньев А.А., Рубин П.М. и соавт. «Урат-индекс» – новое слово в определении уратного состава камня. *Вестник урологии* 2017;(4):22-28
41. Flannigan R, Choy WH, Chew B, Lange D. Renal struvite stones – pathogenesis, microbiology, and management strategies. *Nat Rev Urol* 2014;11(6):333-41. doi: 10.1038/nrurol.2014.99.
42. Zisman AL. Effectiveness of treatment modalities on kidney stone recurrence. *Clin J Am Soc Nephrol* 2017;12(10):1699-1708. doi: 10.2215/CJN.11201016.
43. Hesse A, Heimbach D. Causes of phosphate stone formation and the importance of metaphylaxis by urinary acidification: a review. *World J Urol* 1999;17(5):308-15.

## REFERENCES (14, 16, 38, 40)

14. Yanenko E., Hurtsev K., Makarova T. Klassifikatsiya korallovidnogo nefrolitiazia i algorm lechenoy taktiki. Materialyi IV Vsesoyuznogo S'ezda Urologov 1990. S. 600-601. (In Russian)
16. Gadzhiev N.K., Grigorev V.E., Mazurenko D.A., Malhasyan V.A., Obidnyak V.M., Pisarev A.V. i soavt. Sistema «ACS» ili novyyi sposob prognozirovaniya effektivnosti percutannoy nefrolitotomii. [The ACS system: a new way of prognosis for the effectiveness of percutaneous nephrolithotomy]. *Экспериментальная и клиническая урология* 2018;(3):52-56. (In Russian)
38. Gadzhiev N.K., Gadzhieva A.B., Mollaev R.A., Gorelov D.S., Malhasyan V.A., Mazurenko D.A. i soavt. Sravnitelnyy obzor odnorazovykh gibkikh ureteronefroskopov. [Comparison of disposable flexible ureteroscopes with flexible video and digital ureteroscopes]. *Экспериментальная и клиническая урология* 2018;(2):36-42. (In Russian)
40. Gadzhiev N.K., Iziev M.M., Gorelov D.S., Akopyan G.N., Arseniev A.A., Rubin P.M. i soavt. «Urat-Index» – novoe slovo v opredelenii uratnogo sostava kamnya. [“Urat-Index” – non-invasive tool for prediction of uric acid containing stones]. *Vestnik urologii* 2017;(4):22-28. (In Russian)





- уникальное современное решение в терапии оксалатного нефролитиаза
- активные компоненты комплекса OKSALIT способствуют растворению и профилактике образования оксалатных камней в органах мочевыводящей системы
- аналогов на рынке нет

# ОКСАЛИТ

## В ПОЧКАХ СТАЛАКТИТЫ РАСТВОРИТ

**SHPHARMA**  
source of healing

Свидетельство о государственной регистрации № RU.77.99.88.003.E.001471.04.18

БАД НЕ ЯВЛЯЕТСЯ ЛЕКАРСТВЕННЫМ СРЕДСТВОМ

# Анализ изменения качества жизни пациентов с двусторонним нефролитиазом после одномоментной и этапной билатеральной мини-перкутанной нефролитотомии

**А.С. Панферов<sup>1,2</sup>, С.В. Котов<sup>2,3</sup>, Р.И. Сафиуллин<sup>4</sup>**

<sup>1</sup> Медицинский центр «Медассист», ООО «Медассист-К», г. Курск

<sup>2</sup> ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Минздрава России

<sup>3</sup> ГКБ №1 им. Н.И. Пирогова, г. Москва

<sup>4</sup> ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России

## Сведения об авторах:

Панферов А.С. – руководитель центра урологии медицинского центра «Медассист», ООО «Медассист-К», e-mail: panferov-uro@yandex.ru

Panferov A.S. – Head of the Center for Urology of the Medical Center "Medassist", e-mail: panferov-uro@yandex.ru

Котов С.В. – д.м.н., заведующий кафедрой урологии и андрологии РНИМУ им. Н.И. Пирогова, руководитель Университетской клиники урологии РНИМУ им. Н.И. Пирогова, e-mail: urokotov@mail.ru; ORCID: 0000-0001-5440-1983

Kotov S.V. – Dr. Sc., Head of the Department of Urology and Andrology of N.I. Pirogov Medical University, Head of the University Clinic of Urology of N.I. Pirogov Medical University, e-mail: urokotov@mail.ru; ORCID: 0000-0001-5440-1983

Сафиуллин Р.И. – д.м.н. профессор кафедры урологии с курсом ИДПО БГМУ, e-mail: russafullin@yandex.ru

Safullin R. I. – Dr. Sc., Professor of the Department of Urology with the course IDPO BSMU, e-mail: russafullin@yandex.ru

Основной задачей хирургического лечения пациентов с мочекаменной болезнью (МКБ) является полное удаление конкрементов с минимальным повреждением паренхимы и нарушением функции почки, а также улучшение качества жизни (КЖ) пациентов в краткосрочной и долгосрочной перспективе [1]. Учитывая высокую распространенность заболевания, выраженность симптоматики и высокую частоту рецидивов, пациенты с нефролитиазом представляют собой идеальную группу для исследования КЖ после оперативного лечения [2].

Несмотря на то, что отрицательное влияние МКБ на КЖ пациентов очевидно, в отечественной и зарубежной литературе уже описано несколько сравнительных исследований различных видов хирургического лечения на КЖ пациентов, проведенных с использованием типовых опросников КЖ [3,4]. Наиболее часто используемым является опросник Short Form-36 (SF-36), поскольку более специализированный Висконсинский опросник

для оценки КЖ (Wisconsin Stone QoL) прошел валидизацию в РФ в 2018 г. и в настоящий момент подтверждается его достоверность. [5]

У пациентов с двусторонним нефролитиазом (ДН) изменение показателей КЖ выражено наиболее сильно, поэтому при выборе метода хирургического лечения важно принимать в расчет не только периоперационные результаты, но и КЖ пациентов, связанное с различной стратегией лечения.

Перкутанная нефролитотомия (ПНЛТ) занимает основное положение среди методов хирургического лечения нефролитиаза [6]. С появлением технически усовершенствованного метода мини-перкутанной нефролитотомии (мини-ПНЛТ) такие характеристики как меньшая травматичность, полная фрагментация конкрементов, короткая продолжительность операции и сокращение длительности госпитализации стали решающими факторами в выборе метода оперативного лечения пациентов с ДН [7].

Традиционно хирургическое лечение пациентов с ДН выполняется поэтапно независимо от ме-

тода, однако существует ряд исследований, описывающих выполнение симультанных двусторонних эндоскопических процедур [8].

Целью настоящего исследования является сравнительная оценка КЖ пациентов с ДН, перенесших одномоментную билатеральную (ОБ) и этапную билатеральную (ЭБ) мини-ПНЛТ, а также исследование факторов, влияющих на КЖ этих пациентов.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В ходе настоящего исследования был проведен проспективный анализ КЖ пациентов с ДН, которым выполнены билатеральные мини-ПНЛТ в положении лежа на спине. Все операции были выполнены двумя хирургами в отделении эндоурологии ЗАО Медицинский центр «Авиценна», г. Новосибирск и в Университетской клинике урологии РНИМУ им. Н.И. Пирогова (на базе ГКБ №1 им. Н. И. Пирогова), г. Москва в период с апреля 2016 по июнь 2018 г.

Было изучено течение раннего и отдаленного послеоперационного

периода у 79 пациентов с множественными некоралловидными конкрементами обеих почек. В основную группу вошли 37 пациентов, которым была выполнена ОБ-мини-ПНЛТ, в контрольную группу вошли 42 пациента, которым ЭБ-мини-ПНЛТ выполнена этапно (2 последовательные мини-ПНЛТ с интервалом 10-12 суток). Характеристика пациентов представлена в таблице 1. Статистически значимых различий основных показателей между пациентами обеих групп не выявлено.

Большая часть пациентов (77,5% из группы ОБ-мини-ПНЛТ и 82% – из группы ЭБ-мини-ПНЛТ) предъявляли в дооперационном периоде жалобы на наличие болей в поясничной области, ограничивающих их функциональное состояние.

Операции проводилась под общей эндотрахеальной низкочастотной ингаляционной анестезией. Пункция почки проводилась под ультразвуковым и рентгенологическим контролем. Контактная литотрипсия выполнялась во всех случаях гольмиевым лазером Dornier Medilas H 20. Всем пациентам в ходе операции устанавливались мочеточниковые JJ стенты № 6 Ch и уретральные катетеры Фоли №18Ch.

Различия между двумя группами исследования состояли в том, что пациентам контрольной группы хирургическое лечение проводилось в два этапа с повторной госпитализацией с интервалом 10-12 суток, в отличие от пациентов основной группы которым оперативное лечение выполнено одномоментно с обеих сторон. Пациентам основной группы после выполнения ОБ-мини-ПНЛТ мочеточниковые стенты были установлены с обеих сторон одновременно, в отличие от пациентов контрольной группы, которым мочеточниковые стенты устанавливались последовательно после каждой процедуры. Удаление стентов в основной группе выполнялось на 7 сутки амбулаторно при цистоскопии. Больным контрольной группы удаление мочеточникового стента после первого этапа проводилось при подготовке к мини-ПНЛТ на контрлатеральной стороне: удаление мочеточникового стента осуществлялось одновременно с установкой обтурационного катетера с контрлатеральной стороны при цистоскопии. Удаление мочеточникового стента после второго этапа мини-ПНЛТ пациентам контрольной группы проводилось на 7 сутки после операции также при цистоскопии, выполняемой амбулаторно. Уретральный катетер удалялся пациентам обеих групп через сутки после операции.

Системное обезболивание после операции проводилось нестероидным противовоспалительным препаратом «Кеторолак» в дозировке 30 мг по требованию пациента. Количественная оценка интенсивности боле-

вого синдрома в послеоперационном периоде проводилась течение 3 суток после операции с использованием визуально-аналоговой шкалы боли (ВАШБ) [9]. Для выполнения сравнительной оценки одномоментной и этапной операции опрос в первые сутки проводился трижды: спустя 1 час, 6 часов и 24 часа после операции. Для анализа степени выраженности болевого синдрома была использована градация по цифровой оценочной шкале от 0 до 10 баллов, где 1-4 балла – слабовыраженная боль, 5-6 баллов – умеренная боль, 7-10 баллов – сильная боль.

Оценку КЖ проводили методом анкетирования с использованием неспецифического опросника – Medical Outcomes Study 36 – Item Short Form Health Survey (SF-36) [10], состоящего из 36 пунктов, сгруппированных в 8 шкал: физическое функционирование (Physical Functioning – PF), ролевое физическое функционирование (Role-Physical Functioning – RP), интенсивность боли (Bodily pain – BP), общее состояние больного (General Health – GH), жизненная активность (Vitality – VT), социальное функционирование (Social Functioning – SF), ролевое эмоциональное функционирование (Role-Emotional – RE) и психологическое здоровье (Mental Health – MH). Каждый из доменов оценивался пациентом по шкале от 0 до 100 и более высокий балл соответствует лучшему результату. Полученные по результатам опроса компоненты КЖ суммировались в два основных показателя, характеризующих изменение КЖ пациентов: физическое здоровье (physical component summary – PCS) и психоэмоциональное здоровья (mental component summary – MCS). Опрос пациентов проводился в трех временных отрезках: до операции, через 10 дней, 1 мес. и 6 мес. после мини-ПНЛТ. У пациентов контрольной группы опрос в раннем послеоперационном периоде проводился после каждого этапа операции. В период исследования никто из пациентов

никого из пациентов

Таблица 1. Характеристика пациентов (n=79) исследования

	ОБ-мини-ПНЛТ	ЭБ-мини-ПНЛТ
Количество пациентов	37	42
Средний возраст (диапазон), лет	42,1 (18-78)	43,1 (16-76)
Мужчины	22 (59,4%)	25 (59,2%)
Женщины	15 (40,5%)	17 (40,4%)
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	25,9 ± 2,6	26,3 ± 2,1
ASA	1,5 ± 0,5	1,5 ± 0,5
<b>Операции в анамнезе</b>		
ДЛТ	9 (24,3%)	12 (28,5%)
КУЛТ	3 (8,1%)	2 (4,7%)
ПНЛТ	6 (16,2%)	9 (21,4%)
<b>Послеоперационные осложнения классификации Clavien (n, %)</b>		
0	29 (78,3%)	33 (78,5%)
1	4 (8,1%)	3 (7,1%)
2	3 (16,2%)	5 (11,9%)
3А	1 (2,7%)	1 (2,3%)

ИМТ – индекс массы тела; ASA – операционно-анестезиологический риск; ДЛТ – дистанционная литотрипсия; КУЛТ – контактная уретеролитотрипсия; ПНЛТ – перкутанная нефролитотомия.

не сменил условия труда на более легкие и не снизил уровень физической активности.

Текущие данные представлены как  $n$  (%) или среднее  $\pm$  стандартное отклонение и в виде медианы, полученные результаты проанализированы с помощью  $t$ -критерия Стьюдента и  $\chi^2$ . Уровень достоверной значимости составлял  $p < 0,05$ .

## РЕЗУЛЬТАТЫ

При сравнительном анализе периоперационных результатов хирургического лечения были выявлены существенные различия в общей продолжительности операции ( $82,8 \pm 29,0$  мин. в группе ОБ-мини-ПНЛТ против  $140,1 \pm 30,8$  мин. в группе ЭБ-мини-ПНЛТ) и продолжительности госпитализации ( $3,6 \pm 1,0$  в группе ОБ-мини-ПНЛТ против  $7,4 \pm 1,6$  в группе ЭБ-мини-ПНЛТ). Полная социально-трудовая реабилитация пациентов основной группы наступила в среднем через 8,5 суток, в отличие от пациентов контрольной группы, которые смогли приступить к труду в среднем через 17,5 суток с момента начала лечения.

Полная фрагментация конкрементов не имела статистически значимых межгрупповых отличий (Stone free rate – 89,1 % и 88,9 % в основной и контрольной группах, соответственно). Частота и тяжесть послеоперационных осложнений в обеих группах не имела значимых различий. Общая продолжительность стентирования мочеточников была меньше в основной группе (7,5 суток в группе ОБ-мини-ПНЛТ против 17,2 суток в группе ЭБ-мини-ПНЛТ).

Среднее количество баллов по ВАШБ, оцененное через 3 суток

после операции не имело межгрупповых статистически значимых различий ( $p > 0,05$ ). Средний показатель болевого синдрома до операции составил  $5,5 \pm 0,8$ , а спустя 1 месяц после операции –  $2,4 \pm 0,7$ . Выполнение мини-ПНЛТ в обеих группах достоверно ( $p < 0,05$ ) снижало, однако полностью не исключало, хроническую боль, связанную с посттравматическим (послеоперационным) состоянием.

Общее количество кеторолака, необходимого для послеоперационной анальгезии и цистоконии в послеоперационном периоде отличалось между группами ( $240 \pm 6$  мг в группе ОБ-мини-ПНЛТ и  $510 \pm 9$  мг в группе ЭБ-мини-ПНЛТ), учитывая, что в группе ЭБ-мини-ПНЛТ проведено два оперативных вмешательства и одно амбулаторное эндоскопическое вмешательство для удаления мочеточникового стента после второго этапа. Следует отметить, что мы намеренно проводили удаление мочеточникового стента после первого этапа одновременно со вторым этапом мини-ПНЛТ, чтобы не подвергать пациентов контрольной группы дополнительному стрессу.

Все базовые и суммарные компоненты КЖ были значительно снижены у пациентов до операции, что обусловлено выраженностью клинических симптомов у пациентов с ДН (рис. 1 (А-З)). При сравнительном



А

Таблица 2. Оценка болевого синдрома в раннем послеоперационном периоде по данным визуальной аналоговой шкалы

Период времени опроса	ОБ-мини-ПНЛТ	ЭБ-мини-ПНЛТ <sup>1</sup>	p-value	
1 сутки	1 час	$1,4 \pm 2,8$	$1,5 \pm 3,2$	$> 0,05$
	6 часов	$3,8 \pm 1,4$	$4,1 \pm 2,3$	$> 0,05$
	12 часов	$5,6 \pm 2,7$	$5,4 \pm 2,2$	$> 0,05$
2 сутки	$4,2 \pm 1,6$	$3,9 \pm 2,2$	$> 0,05$	
3 сутки	$3,9 \pm 2,3$	$3,4 \pm 3,1$	$> 0,05$	

<sup>1</sup> Пациентам контрольной группы опрос проводился после выполнения каждой операции



Рис. 1. Качество жизни пациентов в зависимости от периода времени опроса

анализе показателей уровня КЖ в дооперационном периоде и спустя 6 месяцев в обеих группах отмечалось улучшение по всем пунктам опросника SF-36.

Показатель PF улучшился с  $51,5 \pm 20,4$  до  $80,4 \pm 9,2$  баллов в основной группе ( $p < 0,005$ ), в контрольной группе – с  $52,5 \pm 22,4$  до  $79,4 \pm 8,9$  баллов ( $p < 0,005$ ).

Показатель RP вырос с  $44,6 \pm 21,1$  до  $67,2 \pm 9,4$  баллов в основной группе ( $p < 0,005$ ), в группе контроля от  $45,1 \pm 14,1$  до  $66,4 \pm 10,2$  ( $p < 0,005$ ). Изменение BP происходило в диапазоне от  $55,4 \pm 14,7$  до  $72,4 \pm 9,2$  баллов в основной группе ( $p < 0,005$ ), в контрольной группе  $56,7 \pm 11,8$  и  $71,3 \pm 11,1$  баллов ( $p < 0,005$ ). Показатели GH в основной группе увеличились от  $53,1 \pm 10,2$  до  $71,3 \pm 10,4$  баллов ( $p < 0,005$ ), в группе контроля – от  $52,5 \pm 9,8$  до  $72,3 \pm 9,7$  баллов ( $p < 0,005$ ). Показатель VT улучшился в обеих группах – от  $58,9 \pm 11,4$  до  $72,8 \pm 8,7$  баллов ( $p < 0,005$ ) и от  $57,9 \pm 10,9$  до  $71,8 \pm 8,7$  баллов ( $p < 0,005$ ) в основной и контрольной группах соответственно. Улучшение показателя SF произошло в пределах от  $73,2 \pm 10,2$  до  $87,4 \pm 8,7$  баллов ( $p < 0,005$ ) в основной группе, в контрольной группе от  $72,1 \pm 9,3$  до  $86,4 \pm 7,2$  баллов ( $p < 0,005$ ). Показатель RE увеличился с исходного уровня  $63,7 \pm 24,5$  до  $82,4 \pm 7,1$  баллов ( $p < 0,005$ ) и от  $62,2 \pm 24,5$  до  $81,4 \pm 6,4$  баллов ( $p < 0,005$ ) в основной и контрольных группах соответственно. Уровень MN увеличился с  $56,1 \pm 12,7$  до  $74,3 \pm 5,7$  баллов в основной группе и от  $57,1 \pm 12,7$  до  $75,3 \pm 4,9$  баллов в группе контроля ( $p < 0,005$ ). Межгрупповых отличий в данных показателях не выявлено.

При проведении опроса в раннем послеоперационном периоде (10 суток после операции) у пациентов основной группы зафиксированы значительно более высокие баллы по показателям SF ( $69,7 \pm 12,3$  против  $60,1 \pm 10,8$ ; ( $p < 0,005$ )), RE ( $67,6 \pm 14,7$  против  $59,4 \pm 21,4$  ( $p < 0,005$ )) и MN ( $69,4 \pm 12,4$  против  $60,1 \pm 14,7$ , ( $p < 0,005$ )). PCS между двумя группами исследования не имела значимых отличий на протя-

жении всех этапов опроса, MSC в раннем послеоперационном периоде в основной группе была значительно выше в основной группе ( $60,3 \pm 10,1$  против  $53,1 \pm 11,3$  ( $p < 0,005$ )). Пациенты группы ЭБ-мини-ПНЛТ имели значительно более низкие баллы по шкале MSC, что указывало на то, что пациенты контрольной группы испытывали определенные ограничения социальной активности, отрицательные эмоции и депрессию, обусловленные сопутствующим нервно-психическим синдромом в раннем послеоперационном периоде (2 (А-Б).

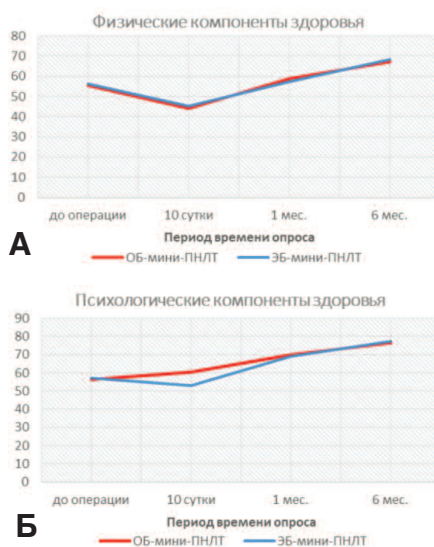


Рис. 2. Суммарная оценка показателей физических компонентов здоровья

## ОБСУЖДЕНИЕ

МКБ является наиболее частой патологией мочевыводящей системы, требующей хирургического лечения [11]. Оперативные методы удаления конкрементов не являются методами лечения МКБ и служат потенциально дополнительными факторами, которые могут усугубить течение болезни и КЖ пациентов.

Возросший интерес к изучению КЖ во всех сферах здравоохранения вызван в том числе неудовлетворенностью пациентов результатами лечения. К объективным критериям КЖ принято относить физическую активность и трудовую реабилитацию. Субъективные показатели КЖ отражают эмоциональный статус, удовлетворенность

жизнью и самочувствием больных. Необходимо обеспечение должного уровня сохранности высших психических функций и КЖ в раннем послеоперационном периоде [12].

МКБ оказывает как физическое, так и психологическое влияние на КЖ пациентов, которое в большей степени зависит от выбора метода хирургического лечения. Ухудшение физических показателей КЖ пациентов при нефролитиазе до операции в основном происходит за счет сопутствующего болевого синдрома и рецидивирующих инфекций мочевыводящих путей, в то время как ухудшение психологических компонентов КЖ возникает при рецидивах заболевания, в особенности у пациентов, перенесших приступ почечной колики или выполнение нескольких хирургических процедур при обнаружении резидуальных конкрементов [13].

Выполнение ОБ-мини-ПНЛТ не вызывает усиления болевого синдрома у пациентов, несмотря на одновременные интервенционные воздействия со стороны обеих почек, а также не связано с увеличением потребности в анальгетических препаратах, наоборот сокращая их применение.

В основной группе пациентов в течение первых 10 суток после операции практически все компоненты психологического КЖ достоверно выше, чем в контрольной группе. Анализ КЖ, проведенный через 1 месяц после оперативного лечения, показывает, что по всем показателям у пациентов обеих групп отмечается более высокие оценки по всем показателям КЖ в сравнении с послеоперационными значениями. Данные результаты были сопоставимы между пациентами обеих групп. По истечении 6 месяцев после проведенных операций все показатели физических и психологических компонентов здоровья достоверно не отличались от популяционных показателей [14].

Психоэмоциональное напряжение пациентов контрольной

группы, связанное с повторной госпитализацией, и ожидание второго этапа операции, несомненно, отразилось на показателях психологического КЖ пациентов. По нашему мнению, более короткий срок пребывания пациентов в стационаре, одномоментный характер хирургического лечения и удовлетворение желания освобождения от конкрементов способствовали более высокому КЖ после ОБ-мини-ПНЛТ. Необходимо отметить, что пациенты контрольной группы перенесли в общей сложности два последовательных оперативных вмешательства, то есть дважды подвергались воздействию общей анестезии. Данное обстоятельство могло повлиять на физические и ролевые показатели КЖ, однако статистически значимых различий между основной и контрольной группами не выявлено.

Стент-ассоциированные симптомы регистрируются у пациентов с внутренними стентами не менее, чем у 40-80% больных, среди которых отмечаются поллакиурия (50-60%), позывы на мочеиспускание (57-60%), дизурия (40%), неполное опорожнение мочевого пузыря (60-76%), боль в поясничной области (19-32%), боль в надлобковой области (30%) [15].

По-нашему мнению, раздражение  $\alpha$ -адренорецепторов шейки мочевого пузыря дистальным концом мочеточникового стента, а также последующее выполнение цистоскопии являются ключевыми факторами развития симптомов нарушения функции нижних мочевыводящих путей, увеличивающих потребность в анальгетиках и  $\alpha$ -адреноблокаторах, что отрицательно влияет на КЖ пациентов, учитывая, что большинство пациентов были мужского пола. Данные обстоятельства, несомненно, отразились на КЖ пациентов контрольной группы в послеоперационном периоде. Однако, несмотря на более низкие показатели психологических компонентов КЖ, существенных различий между группами исследования через 1 и 6 месяцев не было выявлено, о чем свидетельствует положительная динамика всех показателей КЖ. Исследование КЖ пациентов по истечению 6 месяцев после операции проводилось после выполнения МСКТ для оценки рецидива МКБ. Необходимо отметить, что при контрольном обследовании ни у одного из пациентов обеих групп не обнаружено рецидива, что, несомненно, повлияло на высокие показатели КЖ пациентов при опросе.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Медико-экономическая проблема МКБ заключается не только в длительном периоде реабилитации пациентов и потере трудоспособности, но и в значительном увеличении расходов на стационарное лечение, что во многом требует концептуальных изменений в лечебной тактике.

ОБ-мини-ПНЛТ в положении лежа на спине является эффективным и безопасным методом лечения пациентов с ДН, который не уступает в эффективности этапному подходу и не приводит к дополнительным осложнениям, связанным с одномоментным характером процедуры. При выполнении ОБ-мини-ПНЛТ при конкрементах средних размеров значительно сокращается общее время оперативного вмешательства, продолжительность госпитализации и период полного восстановления пациентов.

Мы рекомендуем проводить разъяснительные беседы с пациентами, объясняя все преимущества и недостатки возможных стратегий хирургического лечения, предоставляя пациентам возможность в полной мере участвовать в процессе принятия решений в отношении выбора метода лечения. ■

**Ключевые слова:** качество жизни, мочекаменная болезнь, мини-перкутанная нефролитотомия, опросник качества жизни SF-36.

**Key words:** quality of life, urolithiasis, mini-percutaneous nephrolithotomy, quality of life questionnaire SF-36.

### Резюме:

*Цель* – оценка качества жизни пациентов, перенесших одномоментную билатеральную и этапную билатеральную мини-перкутанную нефролитотомию, и выявление факторов, влияющих на качество жизни пациентов.

*Материалы и методы.* В работе проведен проспективный анализ качества жизни 79 пациентов, которым выполнена одномоментная и этапная билатеральная мини-перкутанная нефролитотомия. Качество жизни исследовали с использованием опросника SF-36 до операции на 10 сутки после операции, через 1 месяц и 6 месяцев после операции. В течение трех суток после операции оценивалась интенсивность болевого синдрома по визуальной аналоговой шкале боли.

*Результаты.* В раннем послеоперационном периоде у пациентов, которым выполнена одномоментная билатеральная перкутанная нефролитотомия, зафиксированы значительно более высокие баллы по показателям социального функционирования ( $69,7 \pm 12,3$  против  $60,1 \pm 10,8$  баллов;  $p < 0,005$ ), ролевого эмоцио-

### Summary:

**Analysis of changes in the quality of life of patients with bilateral nephrolithiasis after simultaneous and staged bilateral mini-percutaneous nephrolithotomy**  
A.S. Panferov, S.V. Kotov, R.I. Safiullin

*Purpose.* A comparative assessment of health-related quality of life in patients undergoing simultaneous bilateral and staged bilateral mini-percutaneous nephrolithotomy was conducted, and factors affecting the quality of life of patients were investigated.

*Materials and methods.* A prospective analysis of health-related quality of life of 79 patients who underwent a simultaneous and staged bilateral mini-percutaneous nephrolithotomy was performed. Quality of life was investigated using the SF-36 questionnaire before surgery, 10 days after surgery, 1 month and 6 months after surgery. During 3 days after the surgery, the intensity of the pain syndrome was assessed using a visual analogue scale.

*Results.* In the early postoperative period, patients in the main group had significantly higher scores in terms of social functioning

нального функционирования ( $67,6 \pm 14,7$  против  $59,4 \pm 21,4$  баллов;  $p < 0,005$ ) и психического здоровья ( $69,4 \pm 12,4$  против  $60,1 \pm 14,7$  баллов;  $p < 0,005$ ). Суммарные компоненты физического здоровья между двумя группами исследования не имели значимых отличий на протяжении всех этапов опроса. Суммарные компоненты психического здоровья в раннем послеоперационном периоде в основной группе были значительно выше в основной группе ( $60,3 \pm 10,1$  против  $53,1 \pm 11,3$  баллов;  $p < 0,005$ ). По истечении 6 месяцев после операции пациенты обеих групп отметили сопоставимое улучшение всех показателей качества жизни.

Выводы. Несмотря на отсутствие различий в эффективности операции, качество жизни пациентов после одномоментных хирургических вмешательств в раннем послеоперационном периоде было сравнительно выше вследствие более короткой продолжительности госпитализации и ранней реабилитации пациентов.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

( $69,7 \pm 12,3$  vs.  $60,1 \pm 10,8$  points;  $p < 0,005$ ), role-emotional functioning ( $67,6 \pm 14,7$  vs.  $59,4 \pm 21,4$  points;  $p < 0,005$ ) and mental health ( $69,4 \pm 12,4$  vs.  $60,1 \pm 14,7$  points;  $p < 0,005$ ). Physical component summary between the two study groups did not have significant differences during all stages of the survey. Mental component summary in the early postoperative period in the main group were significantly higher in the main group ( $60,3 \pm 10,1$  vs.  $53,1 \pm 11,3$  points;  $p < 0,005$ ). After 6 months after surgery, patients in both groups reported a comparable improvement in all indicators of health-related quality of life.

Conclusions. Despite the absence of differences in the efficiency of fragmentation of stones, the quality of life of patients after simultaneous surgical procedures in the early postoperative period was relatively high due to the shorter duration of hospitalization and early rehabilitation of patients.

Authors declare lack of the possible conflicts of interests.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Григорьев Н.А., Семенякин И.В., Гаджиев Н.К., Руденко В.И. Мочекаменная болезнь. *Урология* 2016;(2-S2): 37–69.
2. Arafat MA, Rabah DM. Study of quality of life and its determinants in patients after urinary stone fragmentation. *Health Qual Life Outcomes* 2010;8:119. doi: 10.1186/1477-7525-8-119.
3. Pérez-Fentes DA, Gude F, Blanco B, Freire CG. Percutaneous nephrolithotomy: short- and long-term effects on health-related quality of life. *J Endourol* 2015; 29(1):13–17. doi:10.1089/end.2014.0081
4. Penniston KL, Nakada SY. Development of an instrument to assess the health related quality of life of kidney stone formers. *J Urol* 2013;189(3):921–30. doi: 10.1016/j.juro.2012.08.247.
5. Шестаев А.Ю., Паронников М.В., Протошак В.В., Синельников Л.М., Карпущенко Е.Г., Киселев А.О. Русскоязычная версия Висконсинского опросника для оценки качества жизни у пациентов с мочекаменной болезнью (Wisconsin stone-QOL (WISQOL)): результаты пилотного исследования. *Экспериментальная и клиническая урология* 2018; (2):50–56
6. Меринов Д.С., Павлов Д.А., Фатихов Р.Р., Епишов В.А., Гурбанов Ш.Ш., Артемов А.В. Минимально-инвазивная перкутанная нефролитотомия: деликатный и эффективный инструмент в лечении крупных камней почек. *Экспериментальная и клиническая урология* 2013;(3):95–98.
7. Proietti S, Sortino G, Giannantoni A, Sofer M, Pescechera R, Luciani LG, et al. Single-session supine bilateral percutaneous nephrolithotomy. *Urology* 2015;85(2):304–9. doi: 10.1016/j.urology.2014.10.036.
8. Holman E, Salah MA, Toth C. Comparison of 150 simultaneous bilateral and 300 unilateral percutaneous nephrolithotomies. *J Endourol* 2002;16(1):33–36.
9. Scott J, Huskisson EC. Graphic representation of pain. *Pain* 1976; 2 (2): 175–184.
10. Ware JE, Sherbourne CD. The MOS 36-item short form health survey (SF-36): conceptual framework and item selection. *Medical Care* 1992;30(6):473–483
11. Аляев Ю.Г., Глыбочко П.В., Пушкарь Д.Ю. Урология. *Российские клинические рекомендации*. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2016, 496 с.
12. Bryant M, Angell J, Tu H, Goodman M, Pattaras J, Ogan K. Health related quality of life for stone formers. *J Urol* 2012;188(2):436–40. doi: 10.1016/j.juro.2012.04.015..
13. Donnally CJ 3-rd, Gupta A, Bensalah K, Tuncel A, Raman J, Pearle MS, et al. Longitudinal evaluation of the SF-36 quality of life questionnaire in patients with kidney stones. *Urol Res* 2011;39(2):141–6. doi: 10.1007/s00240-010-0313-2.
14. Амирджанова В.Н., Горячев Д.В., Коршунов Н.И., Ребров А.П., Сороцкая В.Н. Популяционные показатели качества жизни по опроснику SF-36 (результаты многоцентрового исследования качества жизни «Мираж»). *Научно-практическая ревматология*. 2008;1:36–48
15. Мартов А.Г., Ераков Д.В., Новиков А.Б. Современные возможности улучшения качества жизни пациентов с внутренними стентами. *Урология* 2018;( 2):134–140

## REFERENCES (1, 5, 6, 11, 14, 15)

1. Grigoryev N.A., Semenyakin I.V., Gadzhiev N.K., Rudenko V.I. Mochekamennaya bolezni. [Urolithiasis]. *Urologiya* 2016;(2-S2): 37–69. (In Russian)
5. Shesteyev A.Yu., Paronnikov M.V., Protoshchak V.V., Sinelnikov L.M., Karpushchenko E.G., Kiselev A.O. Russkoyazychnaya versiya Biskonsinskogo oprosnika dlya otsenki kachestva zhizni u patsiyentov s mochekamennoy boleznyu (Wisconsin stone-QOL (WISQOL)): rezultaty pilotnogo issledovaniya. [Russian-language version of the Wisconsin questionnaire for assessing the quality of life in patients with urolithiasis (Wisconsin stone-QOL (WISQOL)): results of the pilot study]. *Ekspierimentalnaya i klinicheskaya urologiya* 2018; (2):50–56. (In Russian)
6. Merinov D.S., Pavlov D.A., Fatikhov R.R., Epishov V.A., Gurbanov Sh.Sh., Artemov A.V. Minimalno-invazivnaya perkutannaya nefrolitotomiya: delikatny i effektivny instrument v lechenii krupnykh kamney pochek. [Minimally invasive percutaneous nephrolithotripsy: delicate and effective tool in the treatment of large kidney stones]. *Ekspierimentalnaya i klinicheskaya urologiya* 2013;( 3): 95–98. (In Russian)
11. Alyayev Yu.G., Glybochko P.V., Pushkar D.Yu. Urologiya. *Rossiyskiye klinicheskkiye rekomendatsii*. [Russian clinical guidelines]. М.: GEOTAR-Media. 2016. 496 p. (In Russian)
14. Amirdzhanova V.N., Goryachev D.V., Korshunov N.I., Rebrov A.P., Sorotskaya V.N. Populyatsionnyye pokazateli kachestva zhizni po oprosniku SF-36 (rezultaty mnogotsentrovogo issledovaniya kachestva zhizni «Mirazh»). [SF-36 questionnaire population quality of life indices Objective]. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya* 2008;1:36–48. (In Russian)
15. Martov A.G., Ergakov D.V., Novikov A.B. Sovremennyye vozmozhnosti uluchsheniya kachestva zhizni patsiyentov s vnutrennimi stentami. [Current prospects for improving the quality of life of patients with internal stents]. *Urologiya* 2018;( 2):134–140. (In Russian)

# Изучение проблемы мочекаменной болезни в НИИ урологии: история, настоящее и перспективы (Актровая речь заведующего отделом мочекаменной болезни 21.12.2018)

**М.Ю. Просянников, С.А. Голованов, Н.В. Анохин, О.В. Константинова, А.В. Сивков, О.И. Аполихин**  
НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н.А.Лопаткина – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России

## Сведения об авторах:

Просянников 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; ORCID:0000-000-3635-5244

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 Radiological Centre of the Ministry of Health of Russian Federation. e-mail: prosyannikov@gmail.com; ORCID:0000-000-3635-5244

Голованов С.А. – д.м.н., зав. научно-лабораторным отделом НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н.А.Лопаткина – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России.

Golovanov S.A. – Dr.Sc., head 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

Анохин Н.В. – младший научный сотрудник отдела мочекаменной болезни НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России; e-mail: anokhinikolay@yandex.ru; ORCID 0000-002-4341-4276

Anokhin N.V. – Researcher at the Department of urolithiasis 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: anokhinikolay@yandex.ru; ORCID 0000-002-4341-4276;

Константинова О.В. – д.м.н., главный научный сотрудник отдела мочекаменной болезни НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России; e-mail: konstant-ov@yandex.ru; ORCID – 0000-0002-2214-7543

Konstantinova O.V. – Dr. Sc., Chief Researcher at the 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: konstant-ov@yandex.ru; ORCID – 0000-0002-2214-7543

Сивков А.В. – к.м.н., заместитель директора научно-исследовательского института урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России; e-mail: uroinfo@yandex.ru; ORCID – 0000-0001-8852-6485

Sivkov A.V. – PhD, assistant director 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 – uroinfo@yandex.ru; ORCID – 0000-0001-8852-6485

Аполихин О.И. – д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН, директор НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина – филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России; ORCID 0000-0003-4664-5026

Apolikhin O.I. – Dr. Sc., professor, corresponding member of the Russian Academy of Sciences. Director 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; ORCID 0000-0003-4664-5026

**М**очекаменная болезнь (МКБ) – одно из самых распространенных заболеваний в урологической практике. Это та болезнь, с которой сталкиваются не только урологи, но и практически все врачи смежных специальностей: терапевты, акушеры-гинекологи, хирурги, эндокринологи, педиатры и др. Изучение этиологии, эпидемиологии, патогенеза, диагностики и дифференциальной диагностики, лечения и профилактики уролитиаза имеет важное значение для развития урологии как специальности.

Изучением МКБ занимались многие врачи древности. Так, Гиппократ описал почечную колику и впервые рекомендовал лечение тепловыми процедурами, Гален обосновывал зависимость формирования мочевых камней от климата, состава воды, диеты, расы, нарушения обмена веществ, Авиценна объяснил

возникновение конкрементов в мочевыводящих путях особенностями диеты и нарушением оттока мочи.

Методику открытой бездренажной цистолитотомии, ставшую основой хирургического лечения уролитиаза, впервые применили немецкие врачи в первой половине XIX столетия. В Российской империи она практиковалась с 1860 х годов. В начале XX века С.И. Спасокукоцкий разработал революционный для того времени трансабдоминальный доступ к мочеточнику при МКБ. В 40 х годах внедрена анатрофическая нефролитотомия: удаление конкрементов путем рассечения почки в сравнительно бедной кровеносными сосудами области. Разработан ряд гемостатических швов паренхимы почки. Внедрение дистанционной литотрипсии, эндоскопических технологий на рубеже XX-XXI веков свершило поистине революцию в лечении МКБ. Высокий процент рецидивов, системность метаболиче-

ских нарушений и коморбидность требуют разработки методов малоинвазивного лечения, профилактики и метафилактики МКБ.

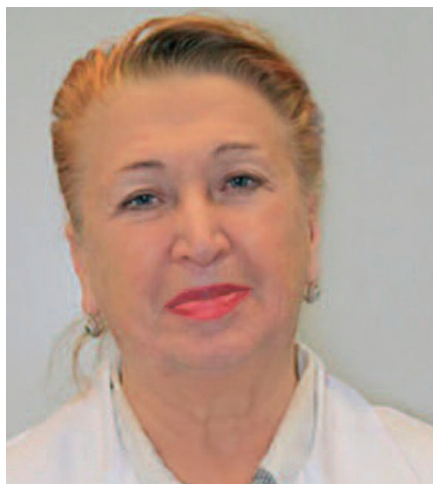
## ИСТОРИЯ ОТДЕЛА МОЧЕКАМЕННОЙ БОЛЕЗНИ

Отдел Мочекаменной болезни в НИИ урологии был создан 12 июня 1985 года по инициативе директора института – академика Николая Алексеевича Лопаткина. Первым руководителем отдела, возглавлявшим его с 1985 по 1995 г., стала д.м.н., профессор Э.К. Яненко. В последующем, отделом руководили д.м.н., профессор Н.К. Дзеранов (1996-2009 г.) и д.м.н. М.И. Катибов (2012 г.). С 2016 года и по настоящий момент во главе отдела стоит к.м.н. М.Ю. Просянников.

История отдела МКБ тесно связана с кафедрой урологии 2-го МОЛГМИ им. Н.И.Пирогова. Пионерская работа сотрудников НИИ



урологи по изучению эндемичности заболеваемости МКБ в Москве и других крупных мегаполисах совместно с клиниками Германии, Болгарии, Венгрии, Югославии и др. установила преобладание оксалатной формы МКБ. Это исследование было продолжено в стенах НИИ урологии.



Э.К. Яненко в диссертации на соискание ученой степени д.м.н. внесла весомый вклад в понимание патогенеза коралловидного нефролитиаза, разработала методики предоперационной подготовки и оперативных способов лечения, позволявшие удалять коралловидные камни у больных с почечной недостаточностью, сохраняя почки даже при 70-80% дефиците их функции. Под руководством Э.К. Яненко защищено 15 кандидатских и 5 докторских диссертаций.

Р.М. Сафаров изучал вопросы оперативных методов в восстановительной хирургии верхних мочевых путей у больных МКБ (канд. диссертация) и применения лазерного излучения в лечении МКБ и ее осложнений (диссертация д.м.н.)

Одним из важнейших направлений работы отдела с момента его основания является изучение патогенеза и возможностей метафилактики МКБ с использованием биохимических методов исследования. Под руководством М.В. Чудновской, а в последствие С.А. Голованова, защитившего диссертацию на соискание д.м.н. по теме «Клинико-биохимические и физико-химические кри-

терии течения и прогноза МКБ» были разработаны методики оценки метаболизма камнеобразующих веществ, а уже в настоящее время были сформулированы условия образования камней различного химического состава. Разработаны подходы к профилактике рецидивов образования мочевых камней, этиологических и патогенетических факторов МКБ, прогнозирования ее возникновения, в том числе с позиций биохимии, физической химии и иммуногенетики нашедшие свое отражение в кандидатской (1989 г.) и докторской диссертациях (1999 г.) О.В. Константиновой. По ее инициативе в НИИ урологии, впервые в Российской Федерации, изучена взаимосвязь МКБ с полиморфизмами кандидатных генов.

Оперативному лечению мочевых камней всегда уделялось особое внимание в работе отдела МКБ. А.В. Казаченко в кандидатской диссертации под руководством Э.К. Яненко (1996 г.) удалось доказать большую эффективность парциальной пиелонефролитомии с предварительным ангиографическим исследованием при рецидивном нефролитиазе в сравнении с секционной нефролитотомией. В.Я. Симонов под руководством академика Н.А. Лопаткина провел фактически пионерскую работу в нашей стране по внедрению и глубокому исследованию принципиально нового высокотехнологичного метода лечения пациентов с мочекаменной болезнью - неинвазивного оперативного удаления мочевых камней посредством их дистанционного дробления (1985-1992 гг.).

С 1996 г. по 2009 г. отделом руководил Н.К. Дзеранов. Его имя не-



разрывно связано с широким внедрением в российскую урологическую практику дистанционной литотрипсии (ДЛТ). К разработке были привлечены научные специалисты в области высоких энергий Московского Радиотехнического Института, Центрального Военного Научно-Исследовательского Авиационного Госпиталю и др. Были проведены экспериментальные, медико-биологические и клинические работы по созданию опытной модели отечественного комплекса «Урат-П».

7 ноября 1987 года в НИИ урологии был проведен первый сеанс дистанционной литотрипсии, что стало началом клинического применения первого отечественного литотриптера УРАТ-П в СССР. Созданное в 1991 году отделение ДЛТ, возглавляемое А.В. Лыковым, традиционно находится в тесной взаимосвязи с отделом МКБ.

Проведенные Н.К. Дзерановым, Ю.В. Кудрявцевым, Б.С. Гусевым и др. сотрудниками института экспериментальные морфо-функциональные исследования, позволили впервые в мировой практике разработать и оптимизировать параметры ударных волн, при которых бы отсутствовали морфо-функциональные травматические повреждения и при этом сохранялся эффект разрушения камня даже у грудных детей. Изучены различные варианты применения ДЛТ в клинической практике, проанализированы результаты лечения. На этом материале были подготовлены диссертационные работы: докт. дис. Бешлиева Д.А. (2003 г.), канд. дис. Москаленко С.А. (1997 г.), канд. дис. Волкова И.Н. (1999 г.), канд. дисс. Бутин П.С. (2004 г.), и др.

Изучением инфекционного генеза камнеобразования занимается д.м.н., профессор Т.С. Перепанова, под ее руководством защищена канд. диссертация аспирантом У.А. Ражабовым «Метафилактика инфекционных камней почек после перкутанной нефролитолапаксии».

Большое внимание в институте уделяют применению

малоинвазивных эндоскопических методов лечения МКБ.



Одним из основоположников внедрения трансуретральных и перкутанных методов удаления мочевых камней является А.Г. Мартов – заведующий отделом эндоурологии с 1991 по 2006 гг. Работы Мартова А.Г. и соавт. позволили постепенно отказаться от открытых оперативных вмешательств, выполняемых при МКБ, в пользу малоинвазивных методов лечения.

В настоящий момент сотрудниками группы эндоурологии под руководством к.м.н. Д.С. Меринова совершенствуются и внедряются мини-перкутанные методы малоинвазивного дробления мочевых камней.

Всего сотрудниками НИИ урологии, аспирантами, докторантами, соискателями было защищено 50 диссертаций, посвященных изучению вопросов патофизиологии, биохимии, диагностики и различным методам лечения больных МКБ (приложение 1).

## РАБОТА ОТДЕЛА МОЧЕКАМЕННОЙ БОЛЕЗНИ В НАСТОЯЩЕЕ ВРЕМЯ

Научными работниками отдела в сотрудничестве с коллегами из других подразделений института продолжается интенсивная работа по изучению патогенеза МКБ.

В настоящее время по данной тематике проводятся следующие исследования:

### Влияние избыточной массы тела (ИМТ) на развитие литогенных нарушений у пациентов с МКБ

Проведены исследования по оценке влияния ожирения и связанных с ним метаболических литогенных факторов у пациентов с МКБ на формирование камней различного минерального состава.

Отмечено, что у больных уролитиазом с высоким индексом массы тела суточная экскреция с мочой мочевой кислоты заметно выше, чем у пациентов с низкими значениями индекса массы тела. Такая же тенденция наблюдается в показателях экскреции фосфатов. При повышении индекса массы тела снижается рН мочи.

Частота выявления мочекислых камней у пациентов с ожирением была в 6,5 раз выше, чем у пациентов с низким индексом массы тела. Кроме того, пациенты с ожирением имеют достаточно высокий риск формирования струвитных камней. В то же время, у лиц с низким индексом массы тела, по сравнению с тучными людьми, шансы образования фосфатных камней из карбонатапатита возрастают в 3,96 раза. Частота формирования кальций-оксалатных камней не зависела от величины индекса массы тела.

### Условия для формирования камней различного химического состава

Совместно с сотрудниками научно-лабораторного отдела были

определены условия формирования камней различного химического состава на основании статистической обработки выборки 708 пациентов (табл. 1).

### Изучение ассоциации полиморфизмов кандидатных генов МКБ с различными формами уролитиаза и характером его клинического течения

В результате проведенной работы выбраны 8 кандидатных генов МКБ в российской популяции: ген мембранного анионного транспортера семейства 26 (*SLC26A6*, rs2310996), ген фактора некроза опухолей 11 (*TNFSF11*, rs9525641), ген модулятора активатора высвобождения кальция 1 (*ORAI1*, rs7135617), ген фактора некроза опухолей 11Б (*TNFRSF11B*, rs3134057), ген А-субъединицы ядерного рецептора эстрогенов (*ESR1*, rs851982), ген Клото (*KL*, rs526906), ген рецептора витамина D (*VDR*, rs1540339), ген внеклеточного кальций чувствительного рецептора (*CASR*, rs2202127).

Установлены генетические факторы риска МКБ, различных ее форм и характера течения в российской популяции. Обнаружена ассоциация полиморфизмов генов *VDR* (rs1540339), *ORAI1* (rs7135617), *CASR* (rs2202127) с уролитиазом.

Для изученных полиморфизмов генов *TNFRSF11B*, *ESR1*, *SLC26A6*, *KL*, *TNFSF11* все отличия не достоверны.

Таблица 1. Параметры литогенных факторов для формирования камней различного химического состава

Риск формирования камней	повышен
Оксалатных	при: <ul style="list-style-type: none"> <li>• экскреции кальция выше 6,6 мМоль/сут</li> <li>• мочевой кислоты выше 4,2 мМоль/сут,</li> <li>• фосфатов выше 33,6 мМоль/сут и</li> <li>• магния выше 5,1 мМоль/сут</li> </ul>
Мочекислых	при: <ul style="list-style-type: none"> <li>• нормо- или гипокальциурии (менее 2,6 мМоль/сут)</li> </ul>
Фосфатных неинфекционных	при низких значениях экскреции: <ul style="list-style-type: none"> <li>• уратов (&lt; 2,6 мМоль/сут),</li> <li>• фосфатов (&lt; 18,3 мМоль/сут),</li> <li>• магния (&lt; 2,65 мМоль/сут)</li> </ul>
Фосфатных инфекционных	при низких значениях: <ul style="list-style-type: none"> <li>• кальциурии (&lt; 2,6 мМоль/сут),</li> <li>• фосфатурии (&lt; 18,3 мМоль/сут) и</li> <li>• магнийурии (&lt; 2,65 мМоль/сут)</li> </ul>

**Создание Анкеты оценки стереотипа питания (АСП)**

Одним из самых эффективных и распространенных методов оценки стереотипа питания является опрос целевой группы населения с помощью анкетирования. Сотрудники отдела МКБ разработали и внедрили в практику Анкету оценки стереотипа питания (АСП). АСП предназначена как для пациентов, страдающих МКБ, так и для здоровых людей. Опросник находится в свободном доступе в сети интернет на сайте [www.nethealth.ru](http://www.nethealth.ru) в разделе тестирование. Он включает большинство продуктов питания, реализуемых на территории РФ и употребляемых гражданами РФ.

АСП была построена на принципе, применяемом в анкете питания «Food Frequency Questionnaire sample booklet for General Nutrition Assessment», разработанной сотрудниками Онкологического научного центра им. Фреда Хатчинсона (“Fred Hutchinson Cancer Research Center”).

В АСП выделена 21 подгруппа пищевых продуктов. При заполнении анкеты пациент отмечает частоту употребления данного продукта, а также количество потребляемой пищи, выражаемое в порциях. Для каждого продукта обозначена своя порция, выражаемая в той или иной единице измерения (граммы, миллиграммы, миллилитры и т.д.); для простоты понимания единицы измерений переведены в количество столовых приборов (1 половник, 1 ложка и т.д.). Информация о содержании элементов (белки, жиры, углеводы, пурины, щавелевая кислота, вода, микро- и макроэлементы, витамины) в 100 граммах продукта питания была взята из открытых источников.

После завершения анкетирования система рассчитывает количество употребляемых в сутки элементов: белков, жиров, углеводов, пуринов, щавелевой кислоты, воды, микро- и макроэлементов, витаминов. Полученные данные сравниваются со среднесуточной нормой

потребления данных элементов у среднестатистического человека.

Заключение, выдаваемое по результатам анкетирования, позволяет подробно объяснить пациенту, употребление каких продуктов ему стоит ограничить, а употребление каких продуктов, напротив, увеличить. Также с помощью АСП возможно проведение контроля за соблюдением пациентом диетических рекомендаций.

**Современные представления об этиологии и патогенезе МКБ**

Мочекаменная болезнь – полиэтиологическое и полипатогномичное заболевание. Несмотря на явные успехи в изучении МКБ, вопросы этиологии и патогенеза процессов камнеобразования до настоящего времени до конца не изучены.

По одной из самых распространенных теорий патогенеза МКБ считается, что в основе процессов камнеобразования лежит повреждение на уровне петли Генле или собирательных трубочек (протоков Беллини). В обозначенные дефекты происходит отложение солей, что приводит к образованию бляшек или пробок Рэндалла (рис. 1) [1].

При этом обязательным условием роста конкремента является пе-

ренасыщенность мочи камнеобразующими веществами [2,3]. К ним относят кальций, мочевую кислоту, фосфор, натрий, оксалат (соль щавелевой кислоты) и др. [4-6]. Соответственно, пациенту необходим регулярный контроль за концентрацией данных веществ в крови и моче.

Стоит отметить, что процесс камнеобразования ускоряется при низкой концентрации ингибиторов камнеобразования. К ингибиторам относят магний и цитраты [7]. Магний препятствует процессам камнеобразования, образуя комплексы с оксалатами и солями кальция [8]. Цитрат, подобно магнию, снижает насыщенность мочи нерастворимыми солями кальция, образуя с ними комплексы [3]. К тому же нормальный уровень цитрата повышает ингибирующую активность некоторых гликопротеидов [9].

Стоит отметить модулирующую роль кислотно-щелочного состояния мочи при МКБ. Уровень pH мочи является существенным фактором в генезе мочевых камней. Это связано с тем, что диапазоны растворимости литогенных субстанций связаны с pH мочи [10]. Именно поэтому различные виды мочевых камней образуются при разных показателях pH мочи. ■

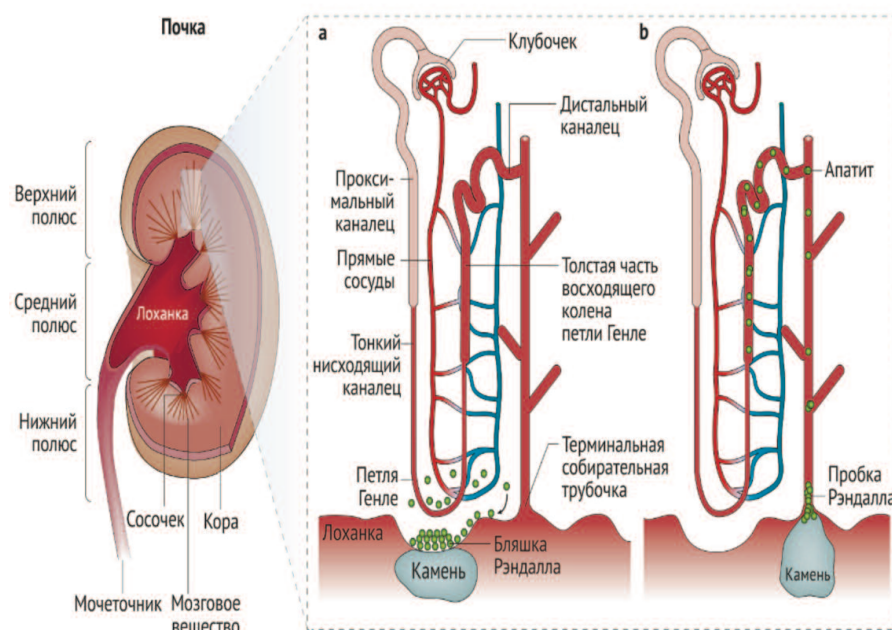


Рис. 1. Современные представления о патогенезе камнеобразования при МКБ, образование бляшки (А) и пробки (В) Рэндалла

В настоящее время некоторые авторы относят МКБ к группе системных заболеваний [11-14]. Пролетивается патогенетическая связь уролитиаза с атеросклерозом, сахарным диабетом, гипертонической болезнью, метаболическим синдромом, инфарктом миокарда, инсультом.

Отделом МКБ проводится работа по изучению вклада различных факторов риска в патогенез МКБ.

### ПЕРСПЕКТИВЫ НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКОЙ РАБОТЫ ОТДЕЛА

Основные научные направления развития отдела МКБ:

- изучение алиментарных факторов риска МКБ;
- изучение выраженности влияния метаболических нарушений при МКБ;
- изучение микробиома пациентов с МКБ;
- изучение аминокислотного состава мочи у пациентов, страдающих уролитиазом;
- внедрение системы помощи принятия решений при метафилактике уролитиаза;

- изучение связи патогенеза сердечно-сосудистых заболеваний и МКБ;
- изучение роли фитотерапии в лечении МКБ;
- изучения связи заболеваемости МКБ с составом питьевой воды.

**Научно-практическая конференция с международным участием**  
Отдел МКБ на протяжении 6 лет организует ежегодную конференцию, посвященную вопросам МКБ. Очередная конференция запланирована на декабрь 2019 года! 📌



**Ключевые слова:** мочекаменная болезнь, уролитиаз, причины литогенеза, метафилактика, история урологии.

**Key words:** urolithiasis, urolithiasis, causes of lithogenesis, metaphylaxis, history of urology.

### Приложение 1.

#### Список сотрудников НИИ урологии, аспирантов, докторантов и соискателей, защитивших диссертаций по проблеме МКБ

1987	Забиров К.И.	К.м.н.	Интраоперационная диагностика калькулезного пиелонефрита
1987	Мартов А.Г.	К.м.н.	Чрескожное (чресфистульное) лечение нефроуретеролитиаза
1990	Калашников А.Я.	К.м.н.	Вторичный гиперпаратиреозидизм при лечении программным гемодиализом
1990	Борисик В.И.	К.м.н.	Коралловидный нефролитиаз гиперпаратиреозидной этиологии (диагностика и лечение)
1990	Сафаров Р.М.	К.м.н.	Реконструктивные операции при рецидивном нефролитиазе
1991	Голубчиков И.В.	К.м.н.	Экстракорпоральное дробление камней почек и верхних мочевых путей в эксперименте
1991	Мамаев К.Т.	К.м.н.	Обратимость анатомо-функциональных изменений в почках и реабилитация больных при нефролитиазе и хроническом калькулезном пиелонефрите
1991	Тарасенко Б.В.	Д.м.н.	Патогенетическое обследование дифференцированного лечения больных нефролитиазом и метафилактики рецидивов камнеобразования
1992	Кумар Аниль	К.м.н.	Хирургическое лечение детей с коралловидным нефролитиазом
1993	Хурцев К.В.	К.м.н.	Современные методы. лечения и прогноз функционального состояния почек у больных коралловидным нефролитиазом

1993	Мохаммед Шафик	К.м.н.	Неинвазивное лечение камней и каменной дорожки мочеточника после дистанционной ударноволновой литотрипсии
1994	Дзеранов Н.К.	Д.м.н.	Дистанционная литотрипсия в лечении мочекаменной болезни
1995	Вахлов С.Г.	К.м.н.	Оптимизация методов лечения и реабилитации больных нефролитиазом при одиночных камнях верхних мочевых путей
1996	Россихин В.В.	Д.м.н.	Гомеостаз, прогнозирование и оптимизация лечения больных с почечными коликами, обусловленными уролитиазом и кристаллурическими диатезами
1996	Сафаров Р.М.	Д.м.н.	Лазерное излучение в комплексном лечении мочекаменной болезни и ее осложнений (экспериментально-клиническое исследование)
1996	Казаченко А.В.	К.м.н.	Диагностика и профилактика ишемического повреждения почек при оперативном лечении кораллоидного нефролитиаза (экспериментально -клиническое исследование)
1997	Павлов С.М.	К.м.н.	Лечение больных двухсторонним нефролитиазом методом дистанционной литотрипсии
1997	Павлов А.Ю.	Д.м.н.	Обструктивные уropатии и тяжелые формы мочекаменной болезни у детей
1998	Москаленко С.А.	К.м.н.	Дистанционная литотрипсия в лечении различных форм
1998	Олефир Ю.В.	К.м.н.	Оптимизация выбора метода лечения кораллоидного нефролитиаза
1999	Дондуков Ц.В.	К.м.н.	Эндоскопическая уретеролитотрипсия гольмиевым (Ho-YAG) лазером
1999	Волков И.Н.	К.м.н.	Неотложная дистанционная литотрипсия в лечении мочекаменной болезни
1999	Щукин В.В.	К.м.н.	Сочетанное применение гемосорбции и экстракорпорального гелий-неонового лазерного облучения крови в комплексном лечении острого калькулезного пиелонефрита
2000	Татевосян А.С.	Д.м.н.	Патогенетические основы нефролитиаза. Диагностика. Лечение
2000	Константинова О.В.	Д.м.н.	Прогнозирование и принципы профилактики мочекаменной болезни
2001	Попов А.Н.	К.м.н.	Комплексное предоперационное прогнозирование развития острого пиелонефрита после перкутанной нефролитотомии
2001	Романов Г.В.	К.м.н.	Отдаленные результаты лечения мочекаменной болезни у детей с применением дистанционной литотрипсии
2002	Усенко Е.Е.	К.м.н.	Некоторые аспекты диагностики и лечения почечной формы гиперпаратиреоза
2003	Голованов С.А.	Д.м.н.	Клинико-биохимические и физико-химические критерии течения и прогноза мочекаменной болезни
2003	Кузнецов Г.В.	К.м.н.	Дистанционная ударно-волновая литотрипсия камней чашечек почек
2003	Ступак Н.В.	К.м.н.	Роль окклюзирующего фактора в развитии инфекционно-токсических осложнений при мочекаменной болезни
2003	Бешлиев Д.А.	Д.м.н.	Ошибки и осложнения дистанционной литотрипсии и их профилактика
2004	Байбарин К.А.	К.м.н.	Оперативные методы лечения нефролитиаза у геронтологических больных
2004	Камынина С.А.	К.м.н.	Комбинированное оперативное лечение кораллоидного нефролитиаза
2005	Бутин П.С.	К.м.н.	Применение дистанционной и контактной литотрипсии в лечении камней мочеточника
2005	Онищенко О.В.	К.м.н.	Диагностика, профилактика и лечение повреждающего воздействия дистанционной ударно-волновой литотрипсии на почку
2005	Лисенок А.А.	К.м.н.	Рентгеноэндоскопические методы в лечении нефроуретеролитиаза у детей
2005	Черепанова Е.В.	К.м.н.	Факторы риска метаболических нарушений у детей с мочекаменной болезнью
2008	Фатихов Р.Р.	К.м.н.	Трансуретральная контактная литотрипсия в лечении камней почек
2009	Узденов М.А.	Д.м.н.	Мочекаменная болезнь в эндемичном регионе Северного Кавказа Карачаево-Черкесии
2013	Дутов С.В.	К.м.н.	Чрескожное удаление камней почек в положении больного на спине
2012	Эгамбердиев Д.К.	К.м.н.	Роль инфекции мочевых путей в генезе камней почек
2013	Епишов В.А.	К.м.н.	Сравнительный анализ результатов применения оперативных методов лечения крупных и кораллоидных камней почек
2013	Калиниченко Д.Н.	К.м.н.	Значение генетических факторов риска в патогенезе мочекаменной болезни
2015	Александров Н.С.	К.м.н.	Оптимизация антибактериальной терапии больных пиелонефритом на фоне мочекаменной болезни.
2015	Гаджиев Г.Д.	К.м.н.	Оптимизация оказания медицинской помощи при крупных кораллоидных камнях единственной и единственно- функционирующей почки
2015	Максудов Р.Р.	К.м.н.	Нарушения костного метаболизма при нефролитиазе
2016	Швангирадзе И.А.	К.м.н.	Прогнозирование исходов терапии двустороннего кораллоидного нефролитиаза
2017	Анохин Н.В.	К.м.н.	Особенности химического состава мочевых камней и дифференциальная диагностика метаболических нарушений при мочекаменной болезни
2018	Калабеков	К.м.н.	Влияние прооксидантного действия 0,06% раствора гипохлорита натрия на состояние обмена камнеобразующих веществ и его значение для профилактики кальциевого и уратного нефролитиаза» (экспериментально-клиническое исследование)

**Резюме:**

Мочекаменная болезнь является одним из наиболее распространенных урологических заболеваний. Уролитиаз относится к полиэтиологичным заболеваниям как врожденного, так и приобретенного характера, со сложными физико-химическими процессами, происходящими не только в мочевой системе, но и в целом в организме. Несмотря на явные успехи в изучении мочекаменной болезни, вопросы этиологии и патогенеза процессов камнеобразования до настоящего времени до конца не изучены.

Отдел мочекаменной болезни НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, созданный в 1985 году, ведет работу по изучению этиологии, эпидемиологии, патогенеза, дифференциальной диагностики, лечения, профилактики и метафилактики мочекаменной болезни.

В ходе работы сформирована база данных, содержащая сведения о минеральном составе мочевых конкрементов пациентов, страдающих уролитиазом. Проведены исследования по оценке влияния ожирения и связанных с ним метаболических литогенных факторов у пациентов с мочекаменной болезнью на формирование камней различного минерального состава. Выполнена работа по оценке влияния метаболических факторов риска МКБ, таких как кальциурия и урикурия на формирование мочевых камней. Изучается ассоциация полиморфизмов кандидатных генов мочекаменной болезни с различными формами уролитиаза и характером его клинического течения. Разработан онлайн-опросник для определения пищевого статуса пациентов с МКБ «Анкета стереотипа питания».

Проделанная работа позволяет шире взглянуть на этиологию и патогенез уролитиаза и внедрить в практику новые методы диагностики и лечения мочекаменной болезни.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Summary:****Study of the urolithiasis problem in the scientific research institute of Urology: history, present and prospects (Actual speech of the head of the urolithiasis department 21.12.2018)**

*M.Yu. Prosyannikov, S.A. Golovanov, N.V. Anokhin, O.V. Konstantinova, A.V. Sivkov, O.I. Apolikhin*

Urolithiasis is one of the most common urological diseases. Urolithiasis is a polyetetic disease (congenital and acquired nature) with complex physico-chemical processes occurring not only in the urinary system, but also in the whole body. Issues of etiology and pathogenesis of stone formation not fully explored despite clear success in the study of urolithiasis.

Urolithiasis 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 established in 1985. Urolithiasis department leads the study of the etiology, epidemiology, pathogenesis, differential diagnosis, treatment, prevention and metaphylaxis of urolithiasis.

Department staff formed the database containing information about mineral composition of urinary stones of urolithiasis patients. Studies have been conducted to evaluate the effects of obesity and related metabolic lithogenic factors in urolithiasis patients on the stone formation. The influence of urolithiasis metabolic risk factors, such as calciuria and ururia on the formation of urinary stones was studied. The association of urolithiasis candidate genes polymorphisms with various forms of kidney stone disease and the nature of its clinical course is investigated. An online questionnaire has been developed to determine the nutritional status of urolithiasis patients.

Work done allows you to take a broader look at the urolithiasis etiology and pathogenesis and to introduce into practice new methods of diagnosis and treatment of urolithiasis.

Authors declare lack of the possible conflicts of interests.

**ЛИТЕРАТУРА**

1. Taylor ER, Stoller ML. Vascular theory of the formation of Randall plaques. *Urolithiasis* 2015;43(Suppl 1):41-5. doi: 10.1007/s00240-014-0718-4.
2. Pak CY, Sakhaee K, Moe OW, Poindexter J, Adams-Huet B, Pearle MS, et al. Defining hypercalciuria in nephrolithiasis. *Kidney Int* 2011;80(7):777-82. doi: 10.1038/ki.2011.227.
3. Pearle MS. Urinary lithiasis: etiology, epidemiology and pathogenesis. In Campbell-Walsh Urology, 9-th edition;[edit. Alan J. Wein]. Philadelphia, PA, 2007. Vol. 2. P. 1363-1392.
4. Pearle MS, Goldfarb DS, Assimos DG, Curhan G, Denu-Ciocca CJ, et al. Medical management of kidney stones: AUA Guideline. URL: [https://www.auanet.org/guidelines/stone-disease-medical-\(2014\)](https://www.auanet.org/guidelines/stone-disease-medical-(2014)).
5. Türk C, Knoll T, Petrik A, Sarica K, Skolarikos A, Straub M, et al. Guidelines on Urolithiasis. *EAU*, 2015. URL: <https://uroweb.org/wp-content/uploads/EAU-Guidelines-Urolithiasis-2015-v2.pdf>.
6. Phillips R, Hanchanale VS, Myatt A, Somani B, Nabi G, Biyani CS. Citrate salts for preventing and treating calcium containing kidney stones in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015. №6.
7. Menditto VG, Lucci M, Polonara S. The role of hypomagnesiuria in urolithiasis and renal colic: results from a prospective study of a metabolic evaluation protocol. *Minerva Med* 2012;103:377-382.
8. Song Y, Hernandez N, Shoag J, Goldfarb DS, Eicner BH. Potassium citrate decrease urine calcium excretion in patients with hypocitraturic calcium oxalate nephrolithiasis. *Urolithiasis* 2016;44(2):145-8. doi: 10.1007/s00240-015-0819-8.
9. Halabe A., Sperling O. Uric acid nephrolithiasis. *Miner.Electrolyte Metab* 1994;20(6):424-431.
10. Madore F, Stampfer MJ, Rimm EB, Curhan GC. Nephrolithiasis and risk of hypertension. *Am J Hypertens* 1998;11(1 Pt 1):46-53.
11. Taylor EN, Stampfer MJ, Curhan GC. Obesity, weight gain, and the risk of kidney stones. *JAMA* 2005; 293(4):455-62.
12. Taylor EN, Stampfer MJ, Curhan GC. Diabetes mellitus and the risk of nephrolithiasis. *Kidney Int*. 2005; 68(3):1230-5.
13. Rule AD, Roger VL, Melton LJ 3rd, Bergstralh EJ, Li X, Peyser PA, Krambeck AE, et al. Kidney stones associate with increased risk for myocardial infarction. *J Am SocNephrol* 2010;21(10):1641-4. doi: 10.1681/ASN.2010030253.
14. Ferraro PM, Taylor EN, Eisner BH, Gambaro G, Rimm EB, Mukamal KJ, et al. History of kidney stones and the risk of coronary heart disease. *JAMA* 2013;310(4):408-15. doi: 10.1001/jama.2013.8780310:408.

# Терпены и их применение в клинической практике

**В.А. Шадеркина<sup>1</sup>, И.А. Шадеркин<sup>2</sup>**

<sup>1</sup>Урологический информационный портал Uroweb.ru

<sup>2</sup>ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет)

## Сведения об авторах:

Шадеркина В.А. – научный редактор Uroweb.ru, e-mail: viktorishade@uroweb.ru

Shaderkina V.A. – scientific editor Uroweb.ru, e-mail: viktorishade@uroweb.ru

Шадеркин И.А. – заведующий лабораторией электронного здравоохранения Института цифровой медицины ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), e-mail: info@uroweb.ru

Shaderkin I.A. – Head of the e-Health Laboratory at the Institute of Digital Medicine I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, e-mail: info@uroweb.ru

## ХИМИЧЕСКАЯ СТРУКТУРА ТЕРПЕНОВ

Терпены представляют собой подкласс непредельных углеводородов с общей формулой  $(C_5H_8)_n$ , где  $n > 2$ . Углеводород с эмпирической формулой  $C_5H_8$ , носящий официальное «структурное» название 2-метилбута-1,3-диен, известен как изопрен. По сути, терпены представляют собой полимеры изопрена с низкой степенью полимеризации. С увеличением числа изопреновых остатков в молекуле (степени полимеризации) свойства соединения меняются радикально.

Однако в живой природе наиболее часто встречаются не полимеры изопрена, а их кислородзамещенные производные, которые в настоящее время носят название «терпеноиды».

Понятие «кислородзамещенное производное» с точки зрения органической химии крайне расплывчато. Таким производным может быть и спирт, причем как простой, так и многоатомный, и кетон, и альдегид, простой эфир, и сложный эфир. Таким образом, получается огромная (известно более 10000 представителей) крайне разнообразная по своим физическим, химическим, фармакологическим свойствам группа химических соединений, которую объединяют два признака:

- состав исключительно из атомов углерода, водорода и кислорода;
- наличие в структуре изопреновых фрагментов, связанных меж-

ду собой по типу «голова к хвосту».

Количество этих изопреновых фрагментов во многом определяет свойства молекулы.

Две молекулы изопрена составляют монотерпены (монотерпеноиды). Они широко распространены в растительном мире, как компонент эфирных масел. Именно монотерпены и сложные эфиры определяют запах растений. Классическими представителями монотерпенов являются цинеол – главный компонент эвкалиптового масла и ментол – основной компонент мятного масла. Также к монотерпенам относится камфора (камфен) – бициклический кетон, содержащий два мономера изопрена. Монотерпеновые углеводороды ( $\alpha$ -пинен,  $\beta$ -пинен, терпинолен,  $\beta$ -терпинен) очень характерны для филогенетически более древних хвойных растений, в то время как для цветковых растений более свойственны кислородсодержащие монотерпеновые альдегиды, кетоны и спирты (цитраль, линалоол, терпинеол, гераниол). Специфический запах хвойного леса связан с образованием и испарением монотерпеновых углеводородов.

Соединение трех молекул изопрена носит название секвитерпены (сесквитерпеноиды) – «полуторные» терпены. Они также входят в состав эфирных масел. Однако трехчленный изомер имеет более тяжелую молекулу, а, значит, априори, менее летуч, дает менее выраженный, но более стойкий запах. Секви-

терпенами являются фарнезол, входящий в состав эфирных масел ландыша и липы, а также выделенный из живицы сосны фарнезен.

Четырехчленные полимеры изопрена (дитерпены, диперпеноиды) – еще менее летучи, они входят в состав растительных смол. Кроме того, дитерпен витол входит в состав хлорофилла.

Шестичленные полимеры изопрена (тритерпены) имеют в своем составе 30 атомов углерода. Ввиду практически полного отсутствия летучести они не встречаются в эфирных маслах. Тритерпеноиды являются полициклическими кислотами или спиртами. Однако наибольшую известность имеют продукты их гликозидирования, уже относящиеся к классу гликозидов или сапонинов. Из тритерпеновых кислот чаще всего встречаются урсоловая, олеаноловая, кратеговая. Урсоловая кислота в сравнительно больших количествах содержится в плодах и листьях клюквы, облепихи, брусники, коже яблок. Кратеговая кислота выявлена в плодах боярышника.

Восьмичленные полимеры (тетратерпены, тетратерпеноиды) включают одну единственную структурную группу – каротиноиды. Это природные пигменты желтого, оранжевого, красного цветов, синтезируемые высшими растениями, что обуславливает соответствующую окраску их цветов и плодов.

Более высокомолекулярные соединения изопрена, носящие

название политерпенов и политерпеноидов, известны как гуттаперча и природный каучук.

## ПРИМЕНЕНИЕ ТЕРПЕНОВ В МЕДИЦИНЕ

Все монотерпены в той или иной степени обладают антисептическим, противовоспалительным и спазмолитическим действием. Отдельные представители могут иметь седативный, аналептический, отхаркивающий, мочегонный эффект. Это обуславливает их применение в клинической практике по самым разнообразным показаниям.

К общеизвестным и давно применяемым препаратам на основе терпенов относятся: валидол (действующее вещество – ментол), камфора (действующее вещество – камфен), скипидар (смесь терпеновых углеводородов, в которой доминируют  $\alpha$ - и  $\beta$ -пинены).

Кроме того, терпеноидами и их производными являются: ретинол (витамин А), холекальциферол и альфакальцидол (витамин D и его активные метаболиты), токоферол (витамин E).

Ввиду большого разнообразия фармакологических эффектов в сочетании с низкой токсичностью, интерес исследователей к терпенам и их производным сохраняется и в настоящее время. Причем области фармакологического применения этих химических соединений иногда рассматриваются самые экзотические. Рассмотрим наиболее интересные результаты последних исследований.

Имеются публикации о потенцировании противомикробного эффекта при совместном назначении антибактериальных средств и препаратов на основе терпенов. В частности, такой эффект показан в отношении противотуберкулезной терапии и лечения лейшманиоза [1,2].

Saito A. и соавт. в эксперименте на мышцах показали противомаларийную активность секвитерпена неролидола [3].

A. Kudryavtseva и соавт. отмечают, что большое количество терпенов и терпеноидов «обладает потенциальными геропротекторными и противораковыми свойствами». Авторы изучали свойства экстракта пихты и выявили эти эффекты *in vitro* на нормальных и опухолевых клеточных линиях [4]. На потенциальную противоопухолевую активность терпеноидов и флавоноидов указывают также в своем обзоре J.N. Nwodo и соавт. [5].

Обширное применение находит противовоспалительный и анальгезирующий эффект терпенов. В одном из ранних исследований, представленном Y. Han, терпены, выделенные из гинкго-билоба, в эксперименте на мышцах оказались по противовоспалительной активности соизмеримыми с индометацином. В качестве модели был избран острый артрит, спровоцированный антигенами *C. albicans* [6].

В последнее время большинство исследователей склоняется к использованию терпенов в качестве дополнительного компонента противовоспалительной терапии, что позволяет уменьшить дозу нестероидного противовоспалительного средства, а, значит, повысить безопасность терапии. Перспективным считается создание трансдермальных систем на основе терпена и противовоспалительного средства.

В 2006 году было опубликовано оригинальное исследование, посвященное резорбтивному эффекту терпенов при их местном применении [7]. В целом через неповрежденную кожу терпены проникают очень плохо, особенно  $\alpha$ -пинен. Однако при воздействии слабого электрического тока ситуация меняется. Согласно публикациям B. Nokhodchi и соавт., C. Arunkumar и соавт. терпены, в частности, гераниол, ментол и тимол, способны усиливать йонофорез диклофенака натрия, что может быть использовано в практике физиотерапии воспалительных заболеваний опорно-двигательной системы [8,9].

## ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ТЕРПЕНОВ В УРОЛОГИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

Целый пласт исследований посвящен применению препаратов на основе терпенов для лечения заболеваний органов мочеполовой системы.

В 2013 году был опубликован метаанализ, демонстрирующий яркий литокинетический эффект лекарственных средств на основе терпенов [10]. И именно этот эффект терпенов считается наиболее востребованным в современной урологии.

В отечественной урологической практике до настоящего времени был известен единственный препарат на основе терпенов, по которому было проведено два рандомизированных плацебо-контролируемых исследования в 1992 и 2010 годах. Был продемонстрирован высокий литокинетический эффект этого препарата в отношении конкрементов мочеочника – 78% и 67,9%, что достоверно превышает вероятность самостоятельного отхождения аналогичных конкрементов в контрольных группах – 52% и 50% в группах, получавших плацебо [11,12]. Вышеупомянутые исследования различались тем, что в одном из них терпены назначались пациентам, перенесшим дистанционную ударно-волновую литотрипсию камня почки.

Вероятность самостоятельного отхождения камня находится в обратной зависимости от его размера. Согласно результатам проспективного исследования, проведенного G. Faragi и соавт., при наличии в нижней трети мочеочника небольшого по размеру конкремента (не более 3,3 мм), эффективность литокинетической терапии с применением препаратов на основе терпенов достигает 96% [13].

По данным НИИ урологии вероятность самостоятельного отхождения камня мочеочника вне



зависимости от его локализации на фоне приема терпенов составляет 73%. При локализации конкремента в нижней трети мочеточника вероятность его самостоятельного отхождения на фоне назначения комплексной терапии, включающей препараты на основе терпенов возрастает до 83%. При традиционной терапии, включающей дротаверин и ненаркотический анальгетик, самостоятельно отходят 32% конкрементов мочеточника и 51% камней при локализации в нижней его трети. Применение препаратов на основе терпенов особенно целесообразно после дистанционной литотрипсии. При локализации в нижней трети мочеточника на фоне назначения комплексной терапии самостоятельно отходят 80% каменных дорожек [14].

В ходе вышеуказанного исследования, на фоне трехнедельного курса литокинетической терапии, достоверно увеличился диурез и, соответственно, снизилась относительная плотность мочи ( $1015,9 \pm 3,0$  до  $1012 \pm 6,9$ ), однако реакция мочи и почечная экскреция солей не претерпели достоверных изменений [14]. Данное свойство является важной особенностью, отличающей мочегонный эффект терпенов от других диуретиков как растительных, так и синтетических.

Способность длительно поддерживать низкую плотность мочи без риска развития электролитных нарушений и расстройства фосфорно-кальциевого обмена позволяет рассматривать препараты на основе терпенов в качестве средства для метафилактики всех форм нефролитиаза.

Литокинетический эффект терпенов реализуется достаточно быстро. У 72,3% пациентов, перенесших дистанционную ударно-волно-

вую литотрипсию камня почки, полное освобождение мочевых путей от фрагментов разрушенных конкрементов произошло в течение первых 5 суток послеоперационного периода. А через 14 суток терапии полное отхождение фрагментов камней отмечено у 84,6% больных. В контрольной группе процесс самостоятельного отхождения фрагментов разрушенного камня оказался более длительным. В течение первых 5 суток от фрагментов разрушенного камня избавились лишь 40,8% пациентов, в течение 14 суток – 51,0% больных [15].

Наряду с литокинетическим эффектом препараты на основе терпенов продемонстрировали нефропротективный эффект при диабетической нефропатии [16], а также выраженный анальгетический эффект при синдроме газовой боли, соизмеримый со среднетерапевтической дозой индометацина [17].

### **РЕНОТИНЕКС®: СОСТАВ И СВОЙСТВА**

В настоящее время на отечественном фармакологическом рынке появился новый продукт на основе терпенов – Ренотинекс®, производитель ООО «Полярис». В состав препарата входят шесть типов терпенов: пинен, камфен, борнеол, анетол, фенхон, цинеол. Все эти действующие вещества находятся в строго определенном количественном соотношении, что в целом не характерно для классических фитотерапевтических средств. Определенность и стабильность химического состава позволяет сочетать положительные качества, свойственные синтетическим лекарственным средствам, в частности, предсказуемость и контролируемость эффекта, с положительными свойствами фитопре-

паратов, такими как многогранность эффекта и благоприятный профиль безопасности. Ренотинекс® в своем составе дополнительно имеет альфа-токоферола ацетат (витамин Е).

Основными механизмами действия витамина Е являются стабилизация клеточных мембран и антиоксидантное действие. Эти эффекты и определяют его нефропротективное действие при дисметаболических нефропатиях и мочекаменной болезни. Кроме того, у токоферола выявлен умеренный, но клинически значимый гипокальциемический эффект, востребованный при кальций-оксалатном и кальций-фосфатном нефролитиазе.

Согласно современным представлениям, комплексная терапия оксалатного нефролитиаза, наряду с хирургическими методами удаления или разрушения конкрементов, включает в себя гипооксалатную диету, обильное питье, иногда в сочетании с растительными диуретиками, а также использование мембраностабилизаторов и антиоксидантов.

### **ВЫВОДЫ**

Таким образом, новый отечественный продукт Ренотинекс® может быть рекомендован при камнях мочеточника любой локализации и любого химического состава, если их размер позволяет надеяться на самостоятельное отхождение, а также после литотрипсии для облегчения отхождения фрагментов разрушенных конкрементов. Метаболические эффекты Ренотинекса® позволяют рекомендовать его для длительной метафилактики фосфатного, уратного и, особенно, кальций-оксалатного нефролитиаза. ■

**Ключевые слова:** фитопрепараты, терпены, химическая структура, противовоспалительное действие, смазлитическое действие, мочекаменная болезнь, Ренотинекс®.

**Key words:** herbal medicine, terpenes, chemical structure, anti-inflammatory effect, smolzmitichesky action, urolithiasis, Renotinex®.

**Резюме:**

В статье описывается роль терпенов в комплексной терапии и метафилактике мочекаменной болезни. Терпены улучшают выведение мочевых камней и оказывают протективное действие на ткань почки. Ренотинекс® – новый препарат, включающий шесть терпенов и альфа-токоферол (витамин E). Витамин E умеренно снижает уровень кальция в крови. Ренотинекс® может быть рекомендован для длительной метафилактики фосфатных камней, уратного и, особенно, кальций-оксалатного нефролитиаза.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Summary:  
Terpenes and their application in clinical practice**

V.A. Shaderkina, I.A. Shaderkin

This article describes the role of the terpenes in the treatment and metaphylaxis of urolithiasis. The terpenes improve derivation of the urinary stone and protect the kidneys. The Renotinex® is new medical product. It includes six terpenes and alpha-tocopherol (vitamin E). Vitamin E reduces blood a calcium level moderately. Thus Renotinex® can be recommended for long-term metaphylaxis phosphate, uric acid, and especially calcium-oxalate nephrolithiasis.

Authors declare lack of the possible conflicts of interests.

**ЛИТЕРАТУРА**

- Sieniawska E, Swatko-Ossor M, Sawicki R, Skalicka-Woźniak K, Ginalska G. Natural Terpenes Influence the Activity of Antibiotics against Isolated Mycobacterium tuberculosis. *Med Princ Pract* 2017;26(2):108-112. doi: 10.1159/000454680.
- Camargos HS, Moreira RA, Mendanha SA, Fernandes KS, Dorta ML, Alonso A. Terpenes increase the lipid dynamics in the Leishmania plasma membrane at concentrations similar to their IC50 values. *PLoS One* 2014;9(8):e104429. doi: 10.1371/journal.pone.0104429. eCollection 2014.
- Saito AY, Marin Rodriguez AA, Menchaca Vega DS, Sussmann RA, Kimura E.A., Katzin A.M. Antimalarial activity of the terpene nerolidol. *Int J Antimicrob Agents* 2016;48(6):641-646. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2016.08.017.
- Kudryavtseva A, Krasnov G, Lipatova A, Alekseev B, Maganova F, Shaposhnikov M, Fedorova M, et al. Effects of Abies sibirica terpenes on cancer- and aging-associated pathways in human cells. *Oncotarget* 2017(50):83744-83754. doi: 10.18632/oncotarget.13467.
- Nwodo JN, Ibezim A, Simoben CV, Ntie-Kang F. Exploring Cancer Therapeutics with Natural Products from African Medicinal Plants, Part II: Alkaloids, Terpenoids and Flavonoids. *Anticancer Agents Med Chem* 2016;16(1):108-27.
- Han Y. Ginkgo terpene component has an anti-inflammatory effect on Candida albicans-caused arthritic inflammation. *Int Immunopharmacol*. 2005;5(6):1049-56.
- Cal K. Skin penetration of terpenes from essential oils and topical vehicles. *Planta Med* 2006;72(4):311-6.
- Nokhodchi A, Sharabiani K, Rashidi MR, Ghafourian T. The effect of terpene concentrations on the skin penetration of diclofenac sodium. *Int J Pharm* 2007;335(1-2):97-105.
- Arunkumar S, Shivakumar HN, Narasimha Murthy S. Effect of terpenes on transdermal iontophoretic delivery of diclofenac potassium under constant voltage. *Pharm Dev Technol* 2018;23(8):806-814. doi: 10.1080/10837450.2017.1369110. Epub 2017 Aug 31.
- Chua ME, Park JH, Castillo JC, Morales ML. Terpene compound drug as medical expulsive therapy for ureterolithiasis: a meta-analysis. *Urolithiasis* 2013;41(2):143-51. doi: 10.1007/s00240-012-0538-3.
- Mukamel E, Engelstein D, Simon D. The value of Rowatinex in the treatment of ureterolithiasis. *J Urol* 1992;98(1):31-33.
- Romics I, Siller G, Kohnen R. A special terpene combination (Rowatinex) improves stone clearance after extracorporeal shockwave lithotripsy in urolithiasis patients: a results of a placebo-controlled randomized trial. *Urol Int* 2010;86(1):102-109.
- Faragi G, Mulerad M, Rub R. Prospective comparative study Rowatinex and Alfuzosin in treatment urolithiasis the lower segment of the ureter. *Eur Urol Suppl*. 2008;7(8):149.
- Сивков А.В., Черепанова Е.В., Шадеркина В.А. Применение фитопрепаратов на основе терпенов при мочекаменной болезни. *Экспериментальная и клиническая урология*. 2011;(1):69-72.
- Руденко В.И., Иннояттов Ж.Ш., Перекалина А.Н. Растительный препарат «Роватинекс» в лечении больных мочекаменной болезнью. Материалы XIV конгресса Российского общества урологов. Саратов. 2014 год. С. 110-111.
- Chen J, Hou XF, Wang G, Zhong QX, Liu Y, Qiu HH, et al. Terpene glycoside component from Moutan Cortex ameliorates diabetic nephropathy by regulating endoplasmic reticulum stress-related inflammatory responses. *J Ethnopharmacol* 2016;193:433-444. doi: 10.1016/j.jep.2016.09.043.
- Lee CB, Ha US, Lee SJ, Kim SW, Cho YH. Preliminary experience with a terpene mixture versus ibuprofen for treatment of category III chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome. *World J Urol* 2006;24(1):55-60.

**REFERENCES (14-15)**

- Sivkov A.V., Cherepanova E.V., Shaderkina V.A. Primenenie fitopreparatov na osnove terpenov pri mochekamennoj bolezni. [The use of herbal ingredients on the basis of terpenes in the treatment of urolithiasis]. *Ehksperimental'naya i klinicheskaya urologiya*. 2011;(1):69-72 (In Russian)
- Rudenko V.I., Innoyatov ZH.SH., Perekalina A.N. Rastitel'nyj preparat «Rovatinex» v lechenii bol'nyh mochekamennoj boleznyu. [Herbal preparation "Rovatinex" in the treatment of patients with urolithiasis]. Materialy HIV kongressa Rossijskogo obshchestva urologov. Saratov. 2014 god. S. 110-111 (In Russian)

# ренотинекс®

БАД СРГ № KZ.16.01.95.003.E.000294.04.18 от 25.04.2018 г.

Спазмолитический, диуретический  
и противовоспалительный эффект

## ТЕРАПЕВТИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ ТЕРПЕНОВ

Монотерпен	Спазмолитическое	Диуретическое	Противовоспалительное и/или антибактериальное	Усиление тканевого кровотока
Анетол		✓	✓	✓
Борнеол	✓		✓	✓
Камфен	✓		✓	✓
Пинен (α+β)		✓	✓	
Фенхон			✓	
Цинеол	✓		✓	

Витамин Е (альфа-токоферола ацетат) – обеспечивает стабильность белково-липидных связей в мембранах клеток почек и эритроцитов, способствуя защите организма от вредного воздействия свободных радикалов.

Терпены природного происхождения, входящие в состав Ренотинекс®, оказывают три основных фармакологических действия: спазмолитическое, диуретическое и противовоспалительное<sup>1</sup>.

Ренотинекс® улучшает пассаж мочи, уменьшает воспаление и спазм гладкой мускулатуры, тем самым способствуя выведению песка и мелких конкрементов.



Ренотинекс® выводит песок и мелкие конкременты при мочекаменной болезни за счёт спазмолитического, диуретического и противовоспалительного действия натуральных терпенов<sup>2</sup>

Режим дозирования:  
2 капсулы 3 раза в сутки

Официальный дистрибьютор: АО «Мединторг»  
+7 (495) 921-25-15 | [www.medintorg.ru](http://www.medintorg.ru)

<sup>1</sup> Bach T. Preclinical and Clinical Overview of Terpenes in the Treatment of Urolithiasis. European Urology Supplements 9 (2010) 814 – 818. doi:10.1016/j.eursup.2010.11.009 (с модификацией).  
<sup>2</sup> Terpene compound drug as medical expulsive therapy for ureterolithiasis: A meta-analysis. M. Chua, J. Park, J. Castillo, M. Morales

НЕ ЯВЛЯЕТСЯ ЛЕКАРСТВЕННЫМ СРЕДСТВОМ

# Фитотерапия пациентов с резидуальными конкрементами верхних мочевых путей после литотрипсии

**А.Г. Мартов, В.А. Круглов, Ф.Р. Асфандияров, С.В. Выборнов, С.А. Ольховская, Е.Ю. Круглова**  
ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России; Астрахань, Россия

## Сведения об авторах:

Мартов А.Г. – д.м.н., заведующий кафедрой урологии и андрологии ИППО ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России, заведующий отделением урологии ГБУЗ «ГКБ им. Д.Д. Плетнева ДЗМ», [martovalex@mail.ru](mailto:martovalex@mail.ru)

Martov A.G. – Dr. Sc., head of the department of urology and andrology of IPPO FMBC FMBA Russia named after A.I. Burnazyana, head of the department of urology of city clinical hospital named after D.D. Pletnev, e-mail: [martovalex@mail.ru](mailto:martovalex@mail.ru)

Круглов В.А. – к.м.н., доцент кафедры урологии, ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Астрахань, e-mail: [astradoc@rambler.ru](mailto:astradoc@rambler.ru)

Kruglov V.A. – PhD, associate professor of urology department of Astrakhan State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Astrakhan, e-mail: [astradoc@rambler.ru](mailto:astradoc@rambler.ru)

Асфандияров Ф.Р. – д.м.н., доцент, заведующий кафедрой урологии ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России, главный внештатный уролог МЗ Астраханской Области, e-mail: [drfa@rambler.ru](mailto:drfa@rambler.ru)

Asfandiyarov F.R. – Dr. Sc., associate professor, head of the department of urology of Astrakhan State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Chief Freelance Urologist, Ministry of Health of the Astrakhan Region, e-mail: [drfa@rambler.ru](mailto:drfa@rambler.ru)

Выборнов С.В. – к.м.н., ассистент кафедры урологии, ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Астрахань, e-mail: [andro\\_vibor@bk.ru](mailto:andro_vibor@bk.ru)

Vybornov S.V. – PhD, assistant of urology department of Astrakhan State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Astrakhan, e-mail: [andro\\_vibor@bk.ru](mailto:andro_vibor@bk.ru)

Ольховская С.А. – заместитель главного врача ГБУЗ АО «Александро-Мариинская областная клиническая больница» Минздрава России, г. Астрахань, e-mail: [guzamokb@gmail.com](mailto:guzamokb@gmail.com)

Olkhovskaya S.A. – Deputy Chief Doctor of the State Budgetary Healthcare Institution "Alexandro-Mariinsky Regional Clinical Hospital", Ministry of Health of the Russian Federation, Astrakhan, e-mail: [guzamokb@gmail.com](mailto:guzamokb@gmail.com)

Круглова Е.Ю. – врач-эндокринолог консультативной поликлиники областного клиничко-диагностического центра ГБУЗ АО «Александро-Мариинская областная клиническая больница» Минздрава России, г. Астрахань, e-mail: [astradoc@rambler.ru](mailto:astradoc@rambler.ru)

Kruglova E.Yu. – Endocrinologist at the consultative clinic of the Regional Clinical Diagnostic Center of the State Budgetary Healthcare Institution "Alexandro-Mariinsky Regional Clinical Hospital", Ministry of Health of the Russian Federation, Astrakhan, e-mail: [astradoc@rambler.ru](mailto:astradoc@rambler.ru)

**М**очекаменная болезнь (МКБ) — одно из частых заболеваний, которое занимает ведущее место в структуре урологической патологии. Пациенты с МКБ составляют 30–40% всего контингента урологических стационаров [1].

В последние десятилетия в лечении мочекаменной болезни произошли значительные изменения, связанные с внедрением в широкую урологическую практику высокоточных методов диагностики заболевания и малоинвазивных методов удаления мочевых камней, однако это не снизило актуальности проблемы уролитиаза [2]. Практически во всех странах мира, в том числе и в России [3], констатируется тенденция к росту заболеваемости, что связывают с произошедшими изменениями в характере и качестве питания людей, увеличением числа неблагоприятных экологических и социальных факторов, оказывающих как прямое, так и опосредованное действие

на организм человека [4–9]. Ряд авторов отмечают единство некоторых звеньев патогенеза МКБ с такими социально значимыми заболеваниями, как сахарный диабет, ожирение, метаболический синдром и артериальная гипертензия [10–11]. При этом наибольший процент пациентов с МКБ – это люди среднего возраста от 20 до 45 лет, то есть наиболее трудоспособные и социально активные [4, 12–13]

В настоящее время основными методами удаления мочевых камней почек и мочеточников можно считать трансуретральную нефро- и уретеролитотрипсию, перкутанную нефролитотрипсию и дистанционную литотрипсию (ДЛТ) [1]. Однако хорошо известно, что при использовании этих методов или их сочетания, далеко не во всех случаях непосредственно интраоперационно удается добиться так называемого «состояния полного освобождения от камней» («stone free rate» – SFR) [1,14].

Поэтому ведущей проблемой послеоперационного периода часто становится возможность самостоя-

тельного отхождения фрагментов конкремента. Эта возможность определяется множеством трудно учитываемых в своей совокупности факторов. К таковым можно отнести количество, размер, локализацию, структурную плотность, химический состав и длительность нахождения камня, длину шеек чашечек, чашечно-лоханочный угол, степень нарушения уродинамики и проходимость верхних мочевыводящих путей, степень воспалительных изменений в мочевой системе, а также ряд иных факторов [1,15–16].

Другой, более отсроченной, проблемой лечения МКБ является рецидивное камнеобразование. Риск рецидива на протяжении всей жизни составляет в среднем 5–15%, а в течение 10 лет после самостоятельного отхождения или оперативного вмешательства частота повторного образования конкремента достигает 30–40% [1,17]. Таким образом, как бы эффективно не была проведена операция по удалению камня, без последующей комплексной и индивидуально подобранной метафилактики конечный результат ле-

чения будет неудовлетворительным [1,4,18].

Традиционно на разных этапах лечения пациентов с МКБ важная роль отводится фитопрепаратам [19-21].

Лекарственные растения использовались для лечения всеми народами мира независимо от времени и места их обитания. В России препараты растительного происхождения составляют приблизительно 40% от общего количества используемых в практической медицине лекарств. Каждый третий лечебный препарат на мировом рынке растительного происхождения. В США, где традиционно принято использовать синтетические препараты, более 26% лекарств содержат лекарственные растения. Гораздо шире они используются в европейских странах, а в странах юго-восточной Азии (Индия, Китай, Пакистан и др.) растительные препараты имеют большее значение, чем синтетические лекарства [22].

В специальной литературе применение фитопрепаратов обосновано и для целей предоперационной подготовки, и в послеоперационном периоде, а также для длительной профилактики и метафилактики мочекаменной болезни, что во многом определяет результаты лечения в долгосрочной перспективе [1,19-20,23].

Существенной особенностью метафилактики МКБ является необходимость проведения длительных курсов терапии [24]. Для мно-

гих синтетических препаратов это невозможно в связи с усиливающимся проявлением их побочных эффектов при удлинении сроков применения. Хотя препараты из растений так же имеют нежелательные эффекты, выраженность их проявлений гораздо меньше и в связи с этим фитотерапия при уролитиазе во многом более предпочтительна [5,25]. Ценность фитопрепаратов в урологии также заключается в широте терапевтического действия растительных компонентов. Для них характерны антимикробный, противовоспалительный, антиоксидантный, спазмолитический и обезболивающий, мочегонный, литолитический, литокинетический и другие эффекты [19-20,26].

В настоящее время уверенно идентифицированы основные классы биологически активных веществ (БАВ) растительного происхождения, с которыми ассоциируются вышеназванные эффекты. Среди таковых наибольшее практическое значение имеют алкалоиды, терпены – группа, включающая эфирные масла, полифенольные соединения, среди которых наиболее многочисленными и значимыми являются флавоноиды – мощные регуляторы ферментной активности, витамины и минеральные вещества [27].

Целью данного проспективного исследования было изучение клинической эффективности и безопасности применения комплекса растительных экстрактов в лечении пациентов с резидуальными кам-

нями почек и мочеточников после выполненной литотрипсии.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Для проведения исследования в клинической практике нами был выбран фитокомплекс «Нерей».

«Нерей» (ООО «Королёв-Фарм») – новое оригинальное комбинированное растительное средство на отечественном рынке лечения и профилактики мочекаменной болезни. В его состав входят створки фасоли обыкновенной (*Faseolus vulgaris*), сухие экстракты листьев березы плосколистной (*Betula platyphylla*), корня петрушки кудрявой (*Petroselinum crispum*), листьев брусники обыкновенной (*Vaccinium vitis-idaea*), травы ромашки лекарственной (*Matricaria chamomilla*), травы сухой горянки (*Epimedium grandiflorum*) травы и плодов бузины черной (*Sambucus nigra*) (таблица 1).

Исходя из заявленного производителем состава лекарственного сырья, можно предполагать высокое содержание флавоноидов, эфирных масел, арбутина и, соответственно, выраженный диуретический, литокинетический, противовоспалительный и антибактериальный эффекты.

Мочегонное и литокинетическое действие препарата обусловлено комплексным эффектом эфирных масел и флавоноидов, которые с одной стороны вызывают вазодилатацию и улучшение кровоснабжения почечного эпителия, уменьшение реабсорбции клетками почечных канальцев солей натрия и воды, а с другой – снижают тонус гладких мышц, устраняя болевые ощущения и способствуя продвижению конкремента по мочевым путям.

Противовоспалительная активность флавоноидов связана с воздействием на различные звенья цепи воспалительной реакции и реализуется за счет ингибирования индукции тканевых медиаторов воспаления – цитокинов и метаболитов [28].

Таблица 1. Состав активных компонентов Нерей

Растительное сырье	мг/капсулу
Сухой экстракт листьев брусники обыкновенной	70
Сухой экстракт корня петрушки	60
Сухой экстракт листьев березы повислой	60
Сухой экстракт створок фасоли обыкновенной	40
Сухой экстракт травы горянки	10
Сухой экстракт цветков ромашки аптечной	10
Сухой экстракт плодов бузины черной	6

арахидоновой кислоты [27]. Также описано подавление флавоноидами активности бактериальной гиалуронидазы. Однако в большей степени антибактериальный эффект фитоконплекса связан с присутствием в составе листьев брусники обыкновенной, содержащей большое количество арбутина. Арбутин – хорошо изученный гликозид фенольного типа, представляет собой один из наиболее мощных природных антисептиков. Известно, что в процессе гидролиза арбутин трансформируется в гидрохинон, который выводится с мочой и обеспечивает выраженное антимикробное действие в мочевыводящих путях.

В исследование были включены 94 пациента, проходивших лечение в урологической клинике ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» на базе ГБУЗ АО «Александро-Мариинская областная клиническая больница» с мая 2018 г по январь 2019 г., у которых после выполнения различных вариантов литотрипсии были диагностированы резидуальные камни почек и мочеточников.

Среди пациентов было 50 мужчин, средний возраст которых составил  $42,9 \pm 17,4$  года и 44 женщины – средний возраст  $40,5 \pm 18,4$  года.

При поступлении в стационар для установления диагноза и определения тактики лечения все пациенты подвергались клиническим, лабораторным, ультразвуковым, рентгенологическим и инструментальным методам исследования. Данные обследования включали выяснение жалоб больных, сбор анамнеза заболевания и жизни и результаты физикального исследования. Лабораторная диагностика включала клинический анализ крови (ОАК) и мочи (ОАМ), биохимический анализ крови с определением содержания мочевины, креатинина, электролитов, а также бактериологическое исследование мочи с определением чувствительности микроорганизмов к антибактериальным препаратам. Проводилось

ультразвуковое исследование органов мочевыделительной системы, обзорная урография, компьютерная томография (КТ), выделительная урография при отсутствии противопоказаний. Оценку частоты и интенсивности болевого синдрома при почечной колике и ее субъективную оценку осуществляли с помощью 10 балльной числовой рейтинговой шкалы для боли (Numeric rating Scale for pain, NRS).

Фрагменты камня, полученные при оперативном лечении или самостоятельном отхождении, подвергали анализу с целью идентификации его минерального состава.

Критериями исключения являлись беременность и лактация, анурия, гнойный обструктивный пиелонефрит, отсутствие резидуальных камней после выполненного оперативного пособия.

- 18 пациентов (19,3%) имели камни почек более 1 см в диаметре или кораллоподобные камни, им была выполнена перкутанная нефролитотрипсия, нефростомия.

- 20 пациентов (21,5%) имели камни почек менее 1 см в диаметре, и в этом случае выполнялась ДЛТ почки под рентгеновским или ультразвуковым наведением.

- у 56 пациентов (59,2%) были диагностированы камни мочеточника. С учетом локализации кон-

крементов в мочеточнике, их рентгенопозитивности, плотности и размеров принималось решение о выборе оперативной тактики. 40 пациентам этой группы была выполнена трансуретральная уретеролитотрипсия, 16 – ДЛТ камней мочеточника (рис. 1).

Лейкоцитурия в ОАМ была выявлена у 83,9% пациентов, бактериурия в диагностически значимом титре ( $10^5$  КОЕ/мл для кишечной палочки) – у 48,4 % пациентов, они получали противовоспалительную антибактериальную терапию в соответствии с данными посева мочи и определения чувствительности к антибиотикам.

Пациенты, включенные в исследование, были разделены на две равные группы, симметричные по основным клинико-диагностическим характеристикам. Пациентам первой (основной) группы выполнялись оперативные пособия, проводилась традиционная патогенетическая, симптоматическая терапия и назначался фитоконплекс Нерей по 1 капсуле (400 мг) 2 раза в день с момента установления диагноза и в течение всего времени нахождения в стационаре. Пациентам второй (контрольной) группы Нерей не назначался.

В динамике оценивались результаты комплексного лечения па-

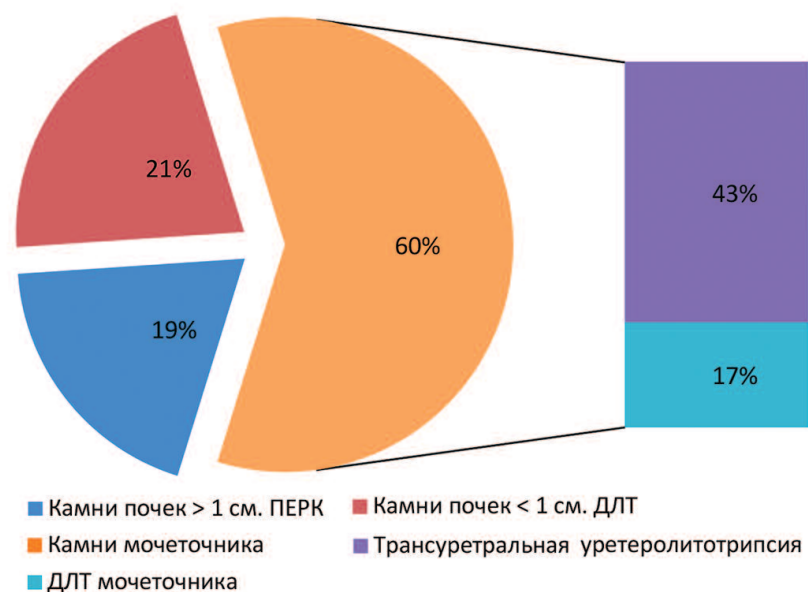


Рис. 1. Формы мочекаменной болезни и выполненные оперативные пособия

циентов обеих групп по следующим критериям:

- субъективное состояние пациента, частота возникновения почечных колик, степень выраженности болевого синдрома при отхождении камней;
- динамика изменений в общеклиническом анализе крови и мочи (степень лейкоцитурии, кислотность мочи, концентрация и тип минеральных солей) и при микробиологическом исследовании мочи (степень бактериурии);
- количество пособий ДЛТ и количества импульсов в каждом из сеансов дробления;
- сроки освобождения мочевых путей от фрагментов после оперативного лечения;
- данные ультразвукового, рентгенологического и КТ контроля состояния мочевых путей.

Статистическая обработка полученных данных проводилась по методу Стьюдента, различия в показателях считали достоверными при  $p < 0,05$ .

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

После выполненных оперативных вмешательств у пациентов включенных в исследование размер резидуальных камней варьировал от 0,2 до 1,0 см. Крупные фрагменты конкрементов (более 0,5 см) были подвергнуты в дальнейшем повторной дистанционной литотрипсии или трансуретральной уретеролитотрипсии. Пациенты с более мелкими фрагментами получали консервативную терапию.

Частота почечных колик и степень выраженности болевого синдрома оценивалась во время беседы врача с пациентом при помощи рейтинговой шкалы для боли (от 0 до 10 баллов). Так, среди пациентов первой группы частота почечных колик составила 40% наблюдений: пациенты отмечали, как правило, однократные почечные колики, легко купирующиеся применением

спазмолитических препаратов, в то время как в контрольной группе колики возникали в 93% наблюдений, при этом они имели рецидивирующий характер (рис. 1). Выраженность болевого синдрома по 10 балльной шкале составила  $5,01 \pm 1,9$  в первой группе и  $7,78 \pm 2,1$  во второй группе.

Таким образом, частота почечных колик и их выраженность была меньше у пациентов, принимающих Нерей. Включение данного препарата в комплекс терапии позволяет уменьшить потребность в применении спазмолитических и обезболивающих лекарств, положительно сказывается на субъективных ощущениях пациентов в послеоперационном периоде.

На фоне приема фитоконплекса отхождение мелких фрагментов камней как по нефростоме, так и при самостоятельном мочеиспускании, было отмечено в 74,6% случаев, в контрольной группе лишь в 37,6% наблюдений. При этом наибольшая эффективность была отмечена в группе пациентов с камнями и «каменными дорожками» нижней трети мочеточника, и достигала 86,2% в первой группе, против 50,6% – в контрольной. Сроки отхождения фрагментов конкрементов были на 49,8% меньше в основной группе. Полное освобождение от камней достигнуто в 70,2% наблюдений в 1 группе, в 24,7% – в контрольной (рис. 2).

Эффективность ДЛТ в обеих группах оценивалась с помощью количества пособий ДЛТ и количества импульсов в каждом из сеансов дробления. Так, среднее количество импульсов, потребовавшихся для дезинтеграции камня в первой группе больных, где назначали Нерей, составило  $2050 \pm 150$ , в то время как пациентам второй группы было необходимо в среднем на  $610 \pm 105$  импульсов больше, чем в 1-й группе, причем разница имела достоверный характер. При этом на каждого больного пришлось 1,9 сеанса ДЛТ, из них пациентам первой группы, получавшим фитоконплекс Нерей, — в среднем 1,2 вмешательства, а в контрольной группе этот показатель составил 1,8.

Риск развития острого пиелонефрита после дистанционного или контактного дробления камня связан не только с возможной обструкцией мочеточника его фрагментами, но и с выходом микроорганизмов из внутренних слоев разрушенного конкремента в просвет мочевыводящих путей. Поэтому мы изучали влияние фитоконплекса на степень лейкоцитурии и бактериурии. При контрольном лабораторном обследовании было выявлено, что Нерей не оказывает выраженного эффекта на результат посева мочи. Однако в общем анализе мочи отмечалось достоверное ( $p < 0,05$ ) снижение лейкоцитурии и увеличение количества

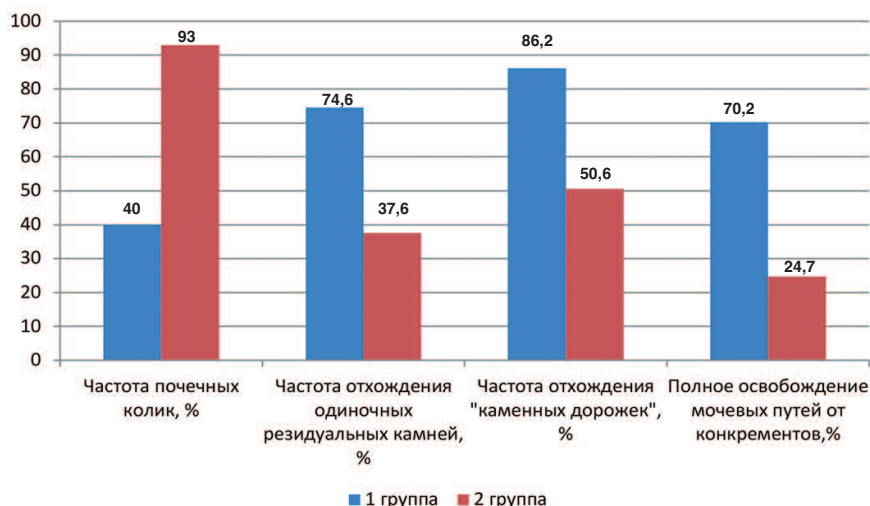


Рис. 2. Результаты применения фитоконплекса Нерей. Спазмолитический и литокинетический эффекты

солей (уратов, фосфатов, оксалатов).

В биохимическом анализе крови и мочи не было выявлено достоверных изменений в показателях уровня азотистых шлаков и рН мочи. На фоне всего периода приема препарата пациенты отмечали увеличение диуреза (на 45,6% по сравнению с пациентами контрольной группы), отсутствие побочных эффектов лечения, непосредственно связанных с применением фитоконплекса Нерей.

Таким образом, на основании полученных результатов исследования, можно сделать следующие выводы:

1. Применение фитоконплекса Нерей снижает частоту и интенсивность почечных колик у пациентов, имеющих резидуальные камни после выполненных оперативных вмешательств;
2. Применение растительного конплекса Нерей способствует более быстрому отхождению мелких

камней и «каменных дорожек», полному освобождению мочевых путей от фрагментов конкрементов;

3. Применение фитоконплекса Нерей на фоне антибактериальной терапии способствует снижению лейкоцитурии, бактериурии и элиминации возбудителя;

4. Фитоконплекс Нерей способствует активному отхождению солей всех химических типов – оксалатов, уратов и фосфатов;

5. Применение фитоконплекса Нерей не оказывает влияния на изменения параметров функционального состояния почек, а также основных показателей обмена камнеобразующих веществ, рН мочи;

6. На фоне приема фитоконплекса Нерей отмечается повышение диуреза, что сопровождается снижением относительной плотности мочи;

7. Применение фитоконплекса Нерей не сопровождается нежелательными побочными эффектами.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенное исследование показало эффективность применения препарата Нерей в комплексном лечении пациентов, страдающих уролитиазом и перенесших различные виды оперативных вмешательств по удалению камней почек и мочеточников. Применение данного фитоконплекса особенно показано при микролитах почек и мочеточников, при формировании «каменных дорожек», так как способствует снижению количества и выраженности почечных колик и более быстрому и полному отхождению фрагментов разрушенных конкрементов.

Нерей обладает выраженными диуретическими, спазмолитическими, противовоспалительными и антибактериальными свойствами, эффективно способствуя устранению инфекционно-воспалительных осложнений мочекаменной болезни, характеризуется хорошей переносимостью и не имеет побочных эффектов. ■

**Ключевые слова:** мочекаменная болезнь, литотрипсия, фитотерапия, метафилактика мочекаменной болезни, Нерей.

**Key words:** urolithiasis, lithotripsy, phytotherapy, metaphylaxis of urolithiasis, Nerey.

### Резюме:

*Введение.* Мочекаменная болезнь (МКБ) — одно из частых заболеваний, которое занимает ведущее место в структуре урологической патологии. Пациенты с МКБ составляют 30–40% всего контингента урологических стационаров. Традиционно на разных этапах лечения пациентов с МКБ важная роль отводится фитопрепаратам.

*Целью* проспективного исследования, выполненного авторами, было изучение клинической эффективности и безопасности применения конплекса растительных экстрактов в лечении пациентов с резидуальными камнями почек и мочеточников после выполненной литотрипсии.

*Материалы и методы.* Для проведения исследования в клинической практике авторами был выбран фитоконплекс «Нерей» – новое оригинальное комбинированное растительное средство на отечественном рынке лечения и профилактики мочекаменной болезни. В исследование были включены 94 па-

### Summary:

#### Phytotherapy for patients with residual upper urinary tract stones after lithotripsy

A.G. Martov, V.A. Kruglov, F.R. Asfandiyarov, S.V. Vybornov, S.A. Olkhovskaya, E.Yu. Kruglov

*Introduction.* Urolithiasis is one of the most common diseases, being of highest prevalence among all urological conditions. Patients with urolithiasis constitute up to 30–40% of all inpatient cases in urology. Traditionally, phytotherapeutic preparations are considered to have an important role in different settings of treatment for urolithiasis.

*Aim* of this prospective study was to evaluate clinical efficacy and safety of plant extract composition for treatment of patients with residual kidney and ureteral stones after lithotripsy.

*Materials and methods.* Authors have chosen the «Nerey» phytotherapeutic composition – a new original combined phytother-



циента, проходивших лечение в урологической клинике ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» на базе ГБУЗ АО «Александро-Мариинская областная клиническая больница» с мая 2018 г по январь 2019 г., у которых после выполнения различных вариантов литотрипсии были диагностированы резидуальные камни почек и мочеточников.

**Результаты.** Включение данного препарата в комплекс терапии позволяет уменьшить потребность в применении спазмолитических и обезболивающих лекарств, положительно сказывается на субъективных ощущениях пациентов в послеоперационном периоде. На фоне приема фитокомплекса отхождение мелких фрагментов камней как по нефростоме, так и при самостоятельном мочеиспускании, было отмечено в 74,6% случаев, в контрольной группе лишь в 37,6% наблюдений.

**Выводы.** Нерей обладает выраженными диуретическими, спазмолитическими, противовоспалительными и антибактериальными свойствами, эффективно способствуя устранению инфекционно-воспалительных осложнений мочекаменной болезни, характеризуется хорошей переносимостью и не имеет побочных эффектов.

*Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.*

apeutic drug on the domestic market for treatment and prevention of urolithiasis – to conduct this clinical trial. Ninety four patients, who were treated in urology clinic of Astrakhan State Medical University based in Aleksandro-Mariinsky Regional Clinical Hospital in the period of May 2018 to January 2019 and had residual renal and ureteral stone after various types of lithotripsy, were enrolled in this study.

**Results.** Introduction of this drug to the therapeutic regimen allows to decrease the need in spasmolytics and analgesics, while positively influencing patients' subjective symptoms in postoperative period. Intake of phytotherapeutic composition led to spontaneous migration of small stone fragments through nephrostomic tube and urinary tract in 74,6% cases, while in control group it was observed in 37,6% cases.

**Conclusions.** «Nerey» has a pronounced diuretic, spasmolytic, anti-inflammatory and antibacterial activity, and effectively leads to a decrease in infectious and inflammatory complications of urolithiasis, having a good tolerability and no side effects.

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

## ЛИТЕРАТУРА

- Шестаев А.Ю., Протощак В.В., Паронников М.В., Киселев А.О. Комбинированный (цитратный и растительный) препарат уриklar в дистанционной литотрипсии и метафилактике мочекаменной болезни. *Урологические ведомости* 2018;8(1):19-25. DOI: 10.17816/uroved8119-25.
- Яненко Э.К., Меринов Д.С., Константинова О.В. Епишов В.А., Калинин Д.Н. Современные тенденции в эпидемиологии, диагностике и лечении мочекаменной болезни. *Экспериментальная и клиническая урология* 2012;(3):19-24.
- Каприн А.Д., Аполихин О.И., Сивков А.В., Москалева Н.Г., Солнцева Т.В., Комарова В.А. Анализ уронефрологической заболеваемости и смертности в Российской Федерации за 2003-2013 гг. *Экспериментальная и клиническая урология* 2015;(2):4-12.
- Черепанова Е.В., Дзеранов Н.К. Метафилактика мочекаменной болезни в амбулаторных условиях. *Экспериментальная и клиническая урология* 2010;(3):33-39.
- Гайбуллаев А.А., Кариев С.С., Турсунов Б.Ш. Применение комбинированных растительных мочегонных препаратов при уролитиазе. *Экспериментальная и клиническая урология* 2013;(4):76-81.
- Константинова О.В., Яненко Э.К., Шадркина В.А. Метафилактика мочекаислых камней почек. *Экспериментальная и клиническая урология* 2016;3:116-118.
- Beltrami P, Ruggera L, Guttilla A, Iannetti A, Zattoni F, Gigli F, et al. endourological treatment of renal matrix stones. *Urol Int* 2014;93(4):394-8.
- Sánchez-Martin FM, Millán Rodríguez F, Esquena Fernández S, et al. Incidence and prevalence of published studies about urolithiasis in Spain. A review. *Actas Urol Esp* 2007;31(5):511-20.
- Yasui T, Ando R, Okada A, Tozawa K, Iguchi M, Kohri K. Epidemiology of urolithiasis for improving clinical practic. *Hinyokika Kiyo* 2012;58(12):697-701.
- Cho ST, Jung SI, Myung SC, Kim TH. Correlation of metabolic syndrome with urinary stone composition. *Int J Urol* 2013;2(20):208-213.
- Константинова О.В., Шадркина В.А. Опыт медикаментозного лечения пациентов с мочекаислой формой мочекаменной болезни. *Экспериментальная и клиническая урология* 2015;(1):78-80.
- Сивков А.В., Черепанова Е.В., Шадркина В.А. Применение фитопрепаратов на основе терпенов при мочекаменной болезни. *Экспериментальная и клиническая урология* 2011;(1):69-72.
- Авдошин В.П., Андрюхин М.И., Исрафилов М.Н. Комплексное лечение и метафилактика уратного и смешанного уролитиаза: метод. пособие для врачей. – М.: Спецкнига, 2013 32 с.
- Мартов А.Г., Гордиенко А.Ю., Москаленко С.А., Пенюкова И.В. Дистанционная и контактная уретеролитотрипсия в лечении крупных камней верхней трети мочеточника. *Экспериментальная и клиническая урология* 2013;(2):82-85.
- Khairy-Salem H, el-Ghoneimy M, el-Atrebi M. Ureterscopy in management of large proximal ureteral calculi: is there still a role in developing countries? *Urology* 2011;5(77):1064-1068.
- Skolarikos A, Mitsogiannis H, Deliveliotis C. Indications, prediction of success and methods to improve outcome of shock wave lithotripsy of renal and upper ureteral calculi. *Arch Ital Urol Androl* 2010;1(82):56-63.
- Вощула В.И. Мочекаменная болезнь: этиотропное и патогенетическое лечение, профилактика. Минск: ВЭВЭР, 2006; 286 с.
- Лопаткин Н.А., Трапезникова М.Ф., Дутов В.В., Дзеранов Н.К. Дистанционная ударно-волновая литотрипсия: прошлое, настоящее, будущее. *Урология* 2007;(6):3-13.
- Блумберг Б.И., Основин Р.Н., Фомкин Р.Н. Фитотерапия уратного нефролитиаза. *Клиническая нефрология* 2013;(1):71-72.

## ЛИТЕРАТУРА

20. Дзеранов Н.К., Константинова О.В., Москаленко С.А., Бешлиев Д.А., Бутин П.С., Дрозжева В.В., Конькова Т.А. Роль фитотерапии в до- и послеоперационном периоде у пациентов с мочекаменной болезнью. *Урология* 2005;(2):18-20.
21. Сивков А.В., Дзеранов Н.К., Черепанова Е.В., Константинова О.В., Голованов С.А., Шадркина В.А. Результаты применения препарата Роватинекс у больных, страдающих уролитиазом. *Экспериментальная и клиническая урология* 2011;(4):38-45.
22. Гуденко Ю.А., Казанская И.В., Лобжанидзе З.Д. Применение препарата Роватинекс в детской урологии. *Экспериментальная и клиническая урология* 2013;(3):61-65.
23. Глыбочко П.В., Аляев Ю.Г., Рапопорт Л.М., Цариченко Д.Г., Фролова Е.А. Современная консервативная (цитратная) терапия при уратных камнях мочеточников. *Урология* 2014;(5):10-13.
24. Кариев С.С. Выбор продолжительности курсов фитотерапии оксалатного уролитиаза. *Вестник Южно-Казахстанской медицинской академии* 2008;3(40):50-56.
25. Türk C, Knoll T, Petrik A, Sarica K, Skolarikos A, Straub M, et al. Guidelines on Urolithiasis. European Association of Urology 2015. Available from: [http://uroweb.org/wp-content/uploads/22-Urolithiasis\\_LR\\_full.pdf](http://uroweb.org/wp-content/uploads/22-Urolithiasis_LR_full.pdf)
26. Анафин Т.Г., Досхожаев Б.К., Шалекинов С.Б.. Опыт применения препарата уриklar в комплексном лечении хронического пиелонефрита. *Вестник казахского национального медицинского университета* 2016;(3):61-67.
27. Азарова О.В., Галактионова Л.П. Флавоноиды: механизм противовоспалительного действия. *Химия растительного сырья* 2012;(4):61-78.

## REFERENCES (1-6, 11-14, 17-24, 26, 27)

1. Shestaev A.Yu., Protoschak V.V., Paronnikov M.V., Kiselev A.O. Kombinirovannyiy (tsitratnyiy i rastitelnyiy) preparat uriklar v distantsionnoy litotripsii i metafylaktike mochekamennoy bolezni. [Combined (citrate and herbal) drug uriklar in extracorporeal shock wave lithotripsy and metaphylaxis of urolithiasis]. *Urologicheskie vedomosti* 2018;8(1):19-25. DOI:10.17816/uroved8119-25.
2. Yanenko E.K., Merinov D.S., Konstantinova O.V., Epishov V.A., Kalinichenko D.N. Sovremennyye tendentsii v epidemiologii, diagnostike i lechenii mochekamennoy bolezni. [Modern trends in epidemiology, diagnosis and treatment of urolithiasis]. *Eksperimentalnaya i klinicheskaya urologiya* 2012;(3):19-24.
3. Kaprin A.D., Apolihin O.I., Sivkov A.V., Moskaleva N.G., Solntseva T.V., Komarova V.A. Analiz uronefrologicheskoy zaboлеваemosti i smertnosti v Rossiyskoy Federatsii za 2003-2013 gg. [Analysis of uronefrological morbidity and mortality in Russian Federation for 2003-2013]. *Eksperimentalnaya i klinicheskaya urologiya* 2015;(2):4-12.
4. Cherepanova E.V., Dzeranov N.K. Metafilaktika mochekamennoy bolezni v ambulatornykh usloviyah. [Outpatient metaphylaxis of urolithiasis]. *Eksperimentalnaya i klinicheskaya urologiya* 2010;(3):33-39.
5. Gaybullaev A.A., Kariiev S.S., Tursunov B.Sh. Primenenie kombinirovannykh rastitelnykh mocheгонnykh preparatov pri urolitiazе. [The use of combined herbal diuretics for the treatment of urolithiasis]. *Eksperimentalnaya i klinicheskaya urologiya* 2013;(4):76-81.
6. Konstantinova O.V., Yanenko E.K., Shaderkina V.A. Metafilaktika mochekislykh kamney pochek. [Metaphylaxis of uric acid kidney stones]. *Eksperimentalnaya i klinicheskaya urologiya* 2016;(3):116-118.
11. Konstantinova O.V., Shaderkina V.A. Opyit medikamentoznogo lecheniya patsientov s mochekisloy formoy mochekamennoy bolezni. [The experience with the medicamentous treatment of patients with urate urolithiasis]. *Eksperimentalnaya i klinicheskaya urologiya* 2015;(3):78-80.
12. Sivkov A.V., Cherepanova E.V., Shaderkina V.A. Primenenie fitopreparatov na osnove terpenov pri mochekamennoy bolezni. [The use of herbal ingredients on the basis of terpenes in the treatment of urolithiasis]. *Eksperimentalnaya i klinicheskaya urologiya* 2011;(1):69-72.
13. Avdoshin V.P., Andryuhin M.I., Israfilov M.N. Kompleksnoe lechenie i metafylaktika uratnogo i smeshannogo urolitiazа: metod.posobie dlya vrachey. – М.: Spetskniga, 2013; 32 p.
14. Martov A.G., Gordienko A.Yu., Moskalenko S.A., Penyukova I.V. Distantsionnaya i kontaktnaya ureterolitotripsiya v lechenii krupnykh kamney verhney treti mochetochnika. [Extracorporeal and contact ureterolithotripsy in the treatment of big stones in upper third of the ureter]. *Eksperimentalnaya i klinicheskaya urologiya* 2013;(2):82-85.
17. Voschula V.I. Mochekamennaya bolezni: etiotropnoe i patogeneticheskoe lechenie, profilaktika. [Urolithiasis: etiotropic and pathogenetic treatment, prevention]. Minsk: VEVER, 2006; 286 p. .
18. Lopatkin N.A., Trapeznikova M.F., Dutov V.V., Dzeranov N.K. Distantsionnaya udarno-volnovaya litotripsiya: proshloe, nastoyashee, budushee. [Extracorporeal shock-wave lithotripsy: past, present, future]. *Urologiya* 2007;(6):3-13.
19. Blyumberg B.I., Osnovin R.N., Fomkin R.N. Fitoterapiya uratnogo nefrolitiazа. [Phytotherapy of urate nephrolithiasis]. *Klinicheskaya nefrologiya* 2013;(1):71-72.
20. Dzeranov N.K., Konstantinova O.V., Moskalenko S.A., Beshliev D.A., Butin P.S., Drozzheva V.V., Konkova T.A. Rol fitoterapii v do- i послеоперационном периоде у пациентов с мочекаменной болезнью. [The role of phytotherapy in pre- and postoperative period in patients with urolithiasis]. *Urologiya* 2005;(2):18-20.
21. Sivkov A.V., Dzeranov N.K., Cherepanova E.V., Konstantinova O.V., Golovanov S.A., Shaderkina V.A. Rezultaty primeneniya preparata Rovatineks u bolnykh, stradayushchikh urolitiazom. [The results of treatment of patients with urolithiasis by Rowatinex]. *Eksperimentalnaya i klinicheskaya urologiya* 2011;(4):38-45.
22. Gudenko Yu.A., Kazanskaya I.V., Lobzhanidze Z.D. Primenenie preparata Rovatineks v detskoй urologii. [Rovatinex usage in pediatric urology]. *Eksperimentalnaya i klinicheskaya urologiya* 2013;(3):61-65.
23. Glybochko P.V., Alyaev Yu.G., Rapoport L.M., Tsarichenko D.G., Frolova E.A. Covremennaya konservativnaya (tsitratnaya) terapiya pri uratnykh kamnyakh mochetochnikov. [Modern conservative (citrate) therapy for urate calculi in ureters]. *Urologiya* 2014;(5):10-13.
24. Kariiev S.S. Vyibor prodolzhitel'nosti kursov fitoterapii oksalatnogo urolitiazа. [The choice of the duration of phytotherapy courses of oxalate urolithiasis]. *Vestnik Yuzhno-Kazahstanskoy meditsinskoy akademii* 2008;3(40):50-56.
26. Anafin T.G., Doshozhaev B.K., Shalekenov S.B.. Opyit primeneniya preparata uriklar v kompleksnom lechenii hronicheskogo pielonefrita. [Experience of using the drug uriclar in the complex treatment of chronic pyelonephritis]. *Vestnik kazahskogo natsionalnogo meditsinskogo universiteta* 2016;(3):61-67.
27. Azarova O.V., Galaktionova L.P. Flavonoidy: mehanizm protivovospalitel'nogo deystviya. [Flavonoids: anti-inflammatory action mechanism]. *Himiya rastitel'nogo syirya* 2012;(4):61-7

# НОВОЕ СЛОВО В ЛЕЧЕНИИ МОЧЕКАМЕННОЙ БОЛЕЗНИ

Все компоненты, входящие в состав препарата Нерей, значительно **улучшают метаболические процессы** в организме за счет нормализации реологических свойств крови и мочи, оказывают антиоксидантное, уросептическое, противовоспалительное, антимикробное и диуретическое действие, **способствуют самостоятельному отхождению мелких конкрементов** и профилактике камнеобразования. **Литолитический эффект не зависит от pH мочи.**



# NEREY

[nereiy.ru](http://nereiy.ru)

(495) 142-60-22

## БАД. НЕ ЯВЛЯЕТСЯ ЛЕКАРСТВОМ

# Эмболизация вен простатического сплетения в лечении веногенной эректильной дисфункции (клинические случаи)

А.А. Капто<sup>1,2</sup>, А.Г. Колединский<sup>1,3</sup>

<sup>1</sup> Университетская клиника многопрофильного медицинского холдинга «СМ-Клиника», Москва

<sup>2</sup> Кафедра урологии с курсами онкологии, радиологии и андрологии факультета непрерывного медицинского образования РУДН, Москва

<sup>3</sup> Кафедра кардиологии, рентгенэндоваскулярных и гибридных методов диагностики и лечения факультета непрерывного медицинского образования РУДН, Москва

## Сведения об авторах:

Капто А.А. – к.м.н., доцент кафедры урологии с курсами онкологии, радиологии и андрологии факультета непрерывного медицинского образования РУДН, Москва, руководитель Центра Андрологии холдинга «СМ-Клиника», Москва; e-mail: alexander\_kapto@mail.ru.

Капто А.А. – PhD, Associate Professor, Department of Urology with courses of Oncology, Radiology and Andrology, Faculty of Continuing Medical Education of Russian University Of Peoples Friendship, Head of the Center of Andrology holding "SM-Clinic", Moscow; e-mail: alexander\_kapto@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-2099-6621>

Колединский А.Г. – д.м.н., профессор, заведующий кафедрой кардиологии, рентгенэндоваскулярных и гибридных методов диагностики и лечения факультета непрерывного медицинского образования РУДН, Москва; e-mail: koleganti@mail.ru

Koledinsky A.G. – Dr.Sc., Professor, Head of the Department of Cardiology, X-ray Endovascular and Hybrid Diagnostic and Treatment Methods of Russian University Of Peoples Friendship; e-mail: koleganti@mail.ru

## ВЕНОГЕННАЯ ЭРЕКТИЛЬНАЯ ДИСФУНКЦИЯ

Нарушение эрекции является весьма важным заболеванием, значительно снижающим качество жизни и приводящим к сексуальной и социальной дезадаптации мужчины. В структуре причин эректильной дисфункции превалирует венозная недостаточность полового члена, которая составляет 20–60 % случаев. Как правило, данная патология чаще развивается у молодых пациентов [1]. В 1873 г. F. Ragona выдвинул гипотезу о том, что варикозное расширение дорзальной вены полового члена может быть причиной эректильной дисфункции [2]. В 1902 г. J.S. Wooten впервые перевязывал глубокую дорзальную вену полового члена в попытке улучшить качество эрекции [3]. В 1985 г. E. Wespes и C.C. Schulman [4], а в 1986 г. R.W. Lewis и F.A. Ruyau [5] описали методику перевязки глубокой дорзальной вены около основания полового члена. Вместе с тем, по мнению большинства исследователей, эффективность лигирования и резекции дорзальной вены полового члена для коррекции веногенной эректильной дисфункции яв-

ляется низкой. В 1999 г. G. Popken и соавт. отметили, что перевязка глубокой дорзальной вены полового члена для улучшения эрекции малоэффективна и поэтому относится к симптоматическому лечению эректильной дисфункции. Перевязка и резекция поверхностных и глубоких вен полового члена были выполнены авторами у 122 пациентов с веногенной эректильной дисфункцией. После 70-месячного наблюдения только в 14% случаев прооперированные пациенты смогли достичь адекватной спонтанной эрекции [6]. В настоящее время веногенная эректильная дисфункция не рассматривается как самостоятельное заболевание и, тем более, как следствие варикозного расширения дорзальной вены полового члена. Чаще всего она является следствием варикозной болезни вен органов малого таза у мужчин. В свою очередь варикозная болезнь органов малого таза является синдромом, который встречается при различных заболеваниях. К ним относятся: дисплазия соединительной ткани, портальная гипертензия, артериовенозные конфликты (Nutcracker syndrome, Posterior nutcracker syndrome, May-

Turner syndrome), опухолевые заболевания (венозная обструкция, артериовенозные фистулы) [7]. Варикозная болезнь вен органов малого таза у мужчин или синдром тазовой флебопатии включает в себя следующие основные клинические проявления: 1) варикоцеле; 2) варикоз вен кожи мошонки, полового члена и нижних конечностей; 3) простатопатии (хронический простатит, доброкачественная гиперплазия предстательной железы); 4) венозная недостаточность полового члена с развитием веногенной эректильной дисфункции; 5) геморрой; 6) хронический болевой синдром; 7) дизурия в форме обструктивной и/или ирритативной симптоматики [8].

## РЕНТГЕНОХИРУРГИЧЕСКАЯ ЭМБОЛИЗАЦИЯ ВЕН ПРОСТАТИЧЕСКОГО СПЛЕТЕНИЯ

Первые попытки эмболизации вен простатического сплетения с целью улучшения эрекции были предприняты D. Maiza и соавт. в 1984 г. [9,10]. и в 1985 г. [11]. С 1985 г. появились отчеты о сериях эмболизаций вен простатического

сплетения с целью улучшения эрекции. Мы провели анализ представленных публикаций по хирургическому доступу, количеству пациентов, техническому успеху и по клиническому эффекту проведенных операций (табл. 1).

В России первая антеградная рентгенохирургическая эмболизация вен простатического сплетения с последующим лигированием глубокой дорзальной вены полового члена была выполнена Д.Г. Курбатовым и соавт. и внедрена в клиническую практику отделения андрологии и урологии ФГБУ Эндокринологического научного центра Минздрава России (Москва) в 2009 году. Авторами было получено достоверное улучшение качества эрекции за первые 3 месяца после рентгенэндоваскулярной окклюзии вен простатического сплетения (РЭВОПС) [1].

15.11.2018 в Центре хирургии «СМ-Клиника» (Москва) А.А. Капто, А.Г. Колединский и А.И. Ширяев

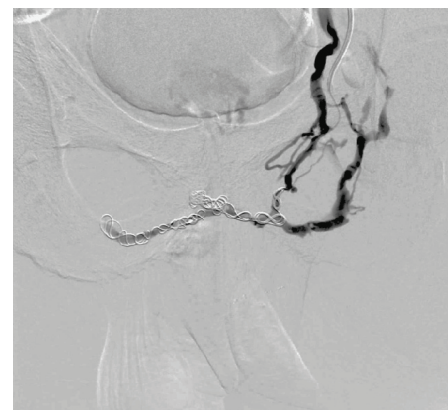
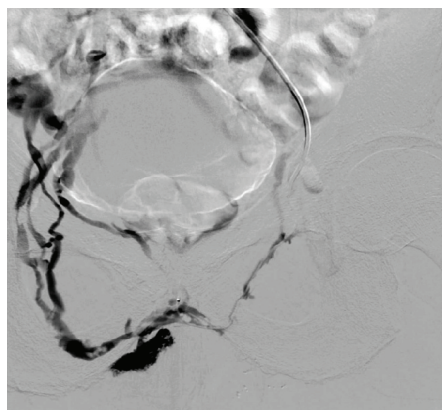


Рис.1. Ретроградная рентгенохирургическая эмболизация вен простатического сплетения спиральями Gianturko (Cook Medical, USA) из трансбазиллярного доступа пациенту К. 65 лет. Слева - ретроградное контрастирование кавернозных тел полового члена в месте патологической венозной утечки. Справа – контрольная флебография после окклюзии вен простатического сплетения спиральями Gianturko IMWCE-38-3-4, IMWCE-35-3-5 (Cook Medical, USA), констатирующая отсутствие патологической венозной утечки из кавернозных тел полового члена

впервые выполнили ретроградную рентгенохирургическую эмболизацию вен простатического сплетения спиральями Gianturko (Cook Medical, USA) из трансбазиллярного доступа (через правую базиллярную вену) с положительным клиническим эффектом пациенту К. 65 лет с тяжелой формой веногенной эректильной дисфункции (рис. 1).

### ГИБРИДНЫЕ И КОМБИНИРОВАННЫЕ ОПЕРАЦИИ

Осмысление причин развития веногенной эректильной дисфункции продиктовало целесообразность проведения гибридных и комбинированных операций, ориентированных на устранение, как причины,

Таблица 1. Хронологический анализ публикаций, посвященных эмболизациям вен простатического сплетения с целью улучшения эрекции

Автор	Год	Хирургический доступ. Метод эмболизации вен простатического сплетения	Кол-во пациентов	Технический успех	Клинический эффект
P. Courtheoux и соавт. [12]	1985	Транспенильный, инцизия. Эмболизация баллонами и спиральями	13	11 (84,6%)	4 (36,4%)
P. Courtheoux и соавт. [13]	1986	Транспенильный, инцизия. Эмболизация баллонами и спиральями	31	31 (100%)	26 (83,9%)
J.J. Bookstein, A.L. Lurie [14]	1988	(1) Транспенильный, пункция, (2) Транспенильный, инцизия. Эмболизация спиральями или введением 3% Sotradecol	13	13 (100%)	8 (61,5%)
H.H. Schild, и соавт. [15]	1993	Транспенильный, перкутанная пункция. Эмболизация спиральями и введением Varicocid, Iopamidol, Iopromide	51	44 (86,3%)	40 (44,4%)
		Трансфеморальный. Эмболизация спиральями и введением Varicocid, Iopamidol, Iopromide	53	46 (86,8%)	
G. Malossini и соавт. [16]	1998	Транспенильный, инцизия. Эмболизация спиральями	17	15 (100%)	11 (73,4%)
L. Peşkırcioğlu и соавт. [17]	2000	Транспенильный, инцизия. Эмболизация введением N-butyl-2-цианоакрилате (NBCA)	32	32 (100%)	22 (68,7%)
Y. Miwa и соавт. [18].	2001	Транспенильный, инцизия. Эмболизация введением 96% этанола	10	10 (100%)	7 (70%)
S. Basche и соавт. [19]	2003	Трансфеморальный доступ. Эмболизация раствором Histoacryl-Lipiodol	4	4 (100%)	4 (100%)
R. Kutlu, A. Soyulu [20]	2009	Транспенильный, инцизия. Эмболизация введением NBCA и Lipiodol	32	32 (100%)	32 (100%)
M. Chocholatv и соавт. [21]	2010	Транспенильный. Эмболизация введением 96% этанола	15	15 (100%)	12 (80%)
R. Herwig и соавт. [22].	2012	Транспенильный, инцизия. Эмболизация введением Aethoxysclerol 3%	69	69 (100%)	44 (63,8%)
R. Aschenbach и соавт. [23]	2013	Трансфеморальный доступ. Эмболизация введением NBCA	29	27 (93,1%)	24 (88,8%)
Д.Г. Курбатов и соавт. [1]	2013	Транспенильный, инцизия. Эмболизация спиральями	117	117 (100%)	105 (89,7%)
A. Rebonato и соавт. [24]	2014	Транспенильный, пункция. Эмболизация введением NBCA и Lipiodol	18	18 (100%)	16 (88,8%)
О.Б. Жуков и соавт. [25]	2014	Транспенильный, инцизия. Эмболизация спиральями	26	26 (100%)	24 (92,3%)
R. Herwig, S. Sansalone [26]	2015	Транспенильный, инцизия. Эмболизация введением Aethoxysclerol 3%	96	96 (100%)	77 (80,2%)
О.Б. Жуков, А.А. Капто и соавт. [27]	2016	Транспенильный, инцизия. Эмболизация спиральями	23	23 (100%)	23 (100%)
		Трансфеморальный доступ. Эмболизация введением лауромакрогола 400	3	3 (100%)	3 (100%)
О.Б., Жуков и соавт. [28]	2018	Транспенильный, инцизия. Эмболизация спиральями	26	26 (100%)	36 (94,7%)
		Трансфеморальный доступ. Эмболизация введением Lauromacrogolum 400	12	12 (100%)	

так и следствия этого заболевания.

18.06.2018 Капто А.А. и соавт. в НУЗ ДКБ на ст. Люблино ОАО «РЖД» (Москва) была выполнена первая гибридная операция пациенту Л. 43 лет с жалобами на недостаточную эрекцию и боли в половых органах и промежности вследствие May-Thurner syndrome и патологического венозного дренажа из кавернозных тел полового члена проксимального типа: рентгенэндоваскулярная окклюзия вен простатического сплетения (РЭВОПС) спиралями Gianturko (Cook Medical, USA) и рентгенэндоваскулярная ангиопластика и стентирование левой общей подвздошной вены стентом Wallsten-Uni Endoprothesis (Boston Scientific). В послеоперационном периоде было отмечено улучшение эрекции. МИЭФ-5 увеличился с 9 до 22 [29].

15.11.2018 в Центре хирургии «СМ-Клиника» (Москва) Капто А.А. и соавт. впервые выполнили комбинированную ретроградную трансфеморальную рентгенохирургическую эмболизацию вен простатического сплетения спиралями Gianturko (Cook Medical, USA) в сочетании с ангиопластикой и стентированием левой общей подвздошной вены стентом Wallsten-Uni Endoprothesis (Boston Scientific) пациенту З. 53 лет с May-Thurner syndrome и патологическим венозным дренажем из кавернозных тел полового члена проксимального типа с положительным клиническим эффектом.

22.11.2018 пациенту Б. 34 лет с тяжелой формой веногенной эректильной дисфункции и двусторонним варикоцеле вследствие Nutcracker syndrome и May-Thurner syndrome в Центре хирургии «СМ-Клиника» (Москва) та же хирургическая бригада впервые выполнила комбинированную эмболизацию левой яичковой вены спиралями Gianturko (Cook Medical, USA), ретроградную трансфеморальную рентгенохирургическую эмболизацию вен простатического сплетения спиралями Gianturko (Cook Medical, USA) в со-

четании с ангиопластикой и стентированием левой общей подвздошной вены стентом Wallsten-Uni Endoprothesis (Boston Scientific) с положительным клиническим эффектом.

18.12.2018 пациенту К. 27 лет с веногенной эректильной дисфункцией и двусторонним варикоцеле вследствие May-Thurner syndrome в Центре хирургии «СМ-Клиника» (Москва) те же хирурги впервые выполнили комбинированную ретроградную рентгенохирургическую эмболизацию вен простатического сплетения спиралями Gianturko (Cook Medical, USA) из трансбазиллярного доступа (через правую базиллярную вену) в сочетании с ангиопластикой и стентированием левой общей подвздошной вены стентом Wallsten-Uni Endoprothesis (Boston Scientific) с положительным клиническим эффектом.

В настоящее время Капто А.А., Колединский А.Г. и Ширяев А.И. выполнили 7 эмболизаций вен простатического сплетения в сочетании с ангиопластикой и стентированием левой общей подвздошной вены с положительным клиническим эффектом, двум ним проведена эмболизация левой яичковой вены. Решающим фактором, определявшим показания к проведению этих комбинированных операций, были результаты динамической фармакокавернозографии. Наличие значительно выраженного патологического венозного дренажа из кавернозных тел не позволяло надеяться на восстановление эрекции после устранения артериовенозных конфликтов (Nutcracker syndrome, May-

Thurner syndrome) и варикозной болезни вен органов малого таза и определяло показания к симультанной эмболизации вен простатического сплетения. С другой стороны, проведение только эмболизации вен простатического сплетения пациентом с эректильной дисфункцией и варикозной болезнью вен органов малого таза без устранения артерио-венозных конфликтов (May-Thurner syndrome) и их следствий (Nutcracker syndrome) определяет высокую вероятность рецидива заболевания.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Общепринятые методы оперативного лечения веногенной эректильной дисфункции в большинстве случаев не достаточно эффективны, поэтому этим пациентам чаще всего предлагают эндофаллопротезирование как последнюю возможность оптимизировать половую функцию. Альтернативным направлением в оперативном лечении веногенной эректильной дисфункции является рентгенохирургическая эмболизация вен простатического сплетения, которая начала применяться во всем мире с 1984 года. Эффективность эмболизации вен простатического сплетения значительно превышает эффективность других операций при веногенной эректильной дисфункции, достигая по данным литературы в среднем 85% случаев. Все методы эмболизации по хирургическому доступу можно разделить на две группы: антеградную и ретроградную эмболизацию вен простатического сплетения (табл. 2).

**Таблица 2. Методы эмболизации вен простатического сплетения, с указанием впервые выполнивших операцию авторов**

Рентгенохирургическая эмболизация вен простатического сплетения			
Антеградная		Ретроградная	
Инцизия v. dorsalis penis	Пункция v. dorsalis penis	Доступ через v. femoralis (трансфеморальный)	Доступ через v. basilica (трансбазиллярный)
D. Maiza и соавт. (1984) [9] P. Courtheoux и соавт. (1985-1986) [12,13]	J.J. Bookstein, A.L.Lurie (1988) [14]	H.H. Schild и соавт. (1993) [15]	Капто А.А., Колединский А.Г. (2018)

Новым перспективным направлением является выполнение гибридных и комбинированных операций, позволяющих воздействовать как на причины веногенной эректильной дисфункции, так и

на сформировавшийся в результате этих причин патологический венозный дренаж. Проведение рентгенохирургической эмболизации вен простатического сплетения отдельно или в комбинации с эмболи-

зацией яичковой вены и с ангиопластикой и стентированием подвздошной вены возможно только на стыке таких специальностей как урология, андрология и рентгенохирургия. ■

*Работа выполнялась в соответствии с планом диссертационного исследования соискателя на ученую степень доктора медицинских наук Капто А.А. кафедры урологии с курсами онкологии, радиологии и андрологии факультета непрерывного медицинского образования РУДН, Москва.*

*Финансовой поддержки со стороны компаний-производителей лекарственных препаратов и медицинских изделий авторы при написании статьи не получали.*

**Ключевые слова:** веногенная эректильная дисфункция, патологический венозный дренаж, эмболизация вен простатического сплетения.

**Key words:** venogenic erectile dysfunction, pathological venous drainage, embolization of the veins of the prostatic plexus.

#### Резюме:

В структуре причин эректильной дисфункции превалирует венозная недостаточность полового члена. Этим пациентам чаще всего предлагают протезирование полового члена. Рентгенохирургическая эмболизация вен простатического сплетения начала применяться с 1984 г. По данным литературы она эффективна в среднем в 85% случаев. Операцию проводят антеградно через инцизию или пункцию дорзальной вены полового члена или ретроградно через трансфеморальный рентгенохирургический доступ. В 2018 г. А.А. Капто и соавт. впервые выполнена ретроградная рентгенохирургическая эмболизация вен простатического сплетения из трансбазиллярного доступа. Причиной венозной недостаточности полового члена чаще всего является варикозная болезнь вен органов малого таза вследствие артериовенозных конфликтов (Nutcracker phenomenon, posterior nutcracker phenomenon, May-Thurner syndrome). Новым направлением является выполнение комбинированных операций, позволяющих воздействовать как на причины венозного полнокровия органов малого таза, так и на патологический венозный дренаж. В 2018 г. А.А. Капто и соавт. выполнены первые операции: 1) рентгенэндоваскулярная окклюзия вен простатического сплетения в сочетании с рентгенэндоваскулярной ангиопластикой и стентированием левой общей подвздошной вены; 2) ретроградная трансфеморальная рентгенохирургическая эмболизация вен простатического сплетения в сочетании с ангиопластикой и стентированием левой общей подвздошной вены; 3) эмболизация левой яичковой вены, ретроградная трансфеморальная рентгенохирургическая эмболизация вен простатического сплетения в сочетании с ангиопластикой и стентированием левой общей подвздошной вены; 4) ретроградная рентгенохирургическая эмболизация вен простатического сплетения из трансбазиллярного доступа в сочетании с ангиопластикой и стентированием левой общей подвздошной вены. Применение новых высоко технологичных рентгенохирургических методик позволяет решать проблему веногенной эректильной дисфункции без выполнения эндофаллопротезирования.

*Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.*

#### Summary:

#### Embolization of the veins of the prostatic plexus in the treatment of venous erectile dysfunction (clinical cases)

*A.A. Kapto, A.G. Koledinsky*

In the structure of reason of erectile dysfunction venous insufficiency of the penis is prevails. These patients are most often offered for prosthesis of penis. X-ray surgical embolization of the veins of the prostatic plexus began to be used since 1984. According to the literature, it is effective on average in 85% of cases. The operation is performed antegradely through incision or puncture of the dorsal vein of the penis or retrograde through transfemoral X-ray surgical access. In 2018 A.A. Kapto et al. for the first time performed retrograde X-ray surgical embolization of the veins of the prostatic plexus from the transbasilar access. The cause of venous insufficiency of the penis is most often due to the varicose disease of the veins of the pelvic organs because of arteriovenous conflicts (nutcracker phenomenon, posterior nutcracker phenomenon, May-Thurner syndrome). A new direction is the implementation of combined operations, allowing to influence both the causes of venous plethora of the pelvic organs, and pathological venous drainage. In 2018 A.A. Kapto et al. performed the first operations: 1) X-ray endovascular occlusion of the veins of the prostatic plexus in combination with X-ray endovascular angioplasty and stenting of the left common iliac vein; 2) retrograde transfemoral X-ray surgical embolization of the veins of the prostatic plexus in combination with angioplasty and stenting of the left common iliac vein; 3) embolization of the left testicular vein, retrograde transfemoral X-ray surgical embolization of the veins of the prostatic plexus in combination with angioplasty and stenting of the left common iliac vein; 4) retrograde x-ray surgical embolization of the veins of the prostatic plexus from the transbasilar access in combination with angioplasty and stenting of the left common iliac vein. The use of new high-tech X-ray surgical techniques allows us to solve the problem of venogenic erectile dysfunction without performing endofalloprosthesis.

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

## ЛИТЕРАТУРА

1. Курбатов Д.Г., Лепетухин А.Е., Дубский С.А., Ситкин И.И. Новая технология в хирургии патологического венозного дренажа кавернозных тел. *Андрология и генитальная хирургия*. 2013;14(1):15-21. <https://doi.org/10.17650/2070-9781-2013-1-15-21>.
2. Parona F. Imperfect penile erection due to varicosity of the dorsal vein: observation. *Giornale Italiano Delle Malattie Veneree E Della Pelle*. 1873;14:71-76.
3. Wooten JS. Ligation of the dorsal vein of the penis as a cure for atonic impotence. *Texas Med J* 1902;18:325-328.
4. Wespes E, Schulman CC. Venous leakage; surgical treatment of a curable cause of impotence. *J Urol* 1985;133:796.
5. Lewis RW, Puyau FA. Procedures for decreasing venous drainage. *Seminars in Urology* 1986; 4(4): 263-272.
6. Popken G, Katzenwadel A, Wetterauer U. Long-term results of dorsal penile vein ligation for symptomatic treatment of erectile dysfunction. *Andrologia* 1999;31 Suppl 1:77-82. PMID: 10643523. DOI: 10.1111/j.1439-0272.1999.tb01454.x.
7. Капто А.А., Жуков О.Б. Варикозная болезнь малого таза у мужчин (обзор литературы). *Андрология и генитальная хирургия* 2016;17(2):10-19. <https://doi.org/10.17650/2070-9781-2016-17-2-10-19>.
8. Капто А.А. Варикозная болезнь органов малого таза у мужчин. В: клиническом руководстве "Диагностика и лечение веногенной эректильной дисфункции" [Под общей редакцией проф. Д.Г. Курбатова]. М.: ИД «МЕДПРАКТИКА-М», 2017, с. 140-166.
9. Maiza D, Courtheoux P, Henriot JP, Maiza C, Vaislic C. Preliminary results 6 months after embolization of the deep dorsal vein of the penis in erectile insufficiencies of venous origin. *J Mal Vasc*. 1984;9(4):327.
10. Maiza D, Courtheoux P, Henriot JP, Maiza C, Vaislic C. Preliminary results 6 months after embolization of the deep dorsal vein of the penis in erectile insufficiencies of venous origin. *J Mal Vasc*. 1984;9(4):327.
11. Maiza D, Courtheoux P, Henriot JP, Maiza C, Vaislic C. Initial results at 6 months of the embolization of the deep dorsal vein of the penis in erectile insufficiencies of venous origin. *J Mal Vasc*. 1985;10(2):159.
12. Courtheoux P, Maiza D, Henriot JP, Alachkar F, Solassol A, Maiza C, Theron J. Correction des insuffisances erectiles d'origine veineuse par ballonnets largables et coils. *J Radiol* 1985;66:535-9.
13. Courtheoux P, Maiza D, Henriot JP, Vaislic CD, Evrard C, Theron J. Erectile dysfunction caused by venous leakage: treatment with detachable balloons and coils. *Radiology* 1986; 161(3): 807-809. doi:10.1148/radiology.161.3.3786738.
14. Bookstein JJ, Lurie AL. Transluminal penile venoablation for impotence: A progress report. *Cardiovascular and Interventional Radiology* 1988, 11(4), 253-260. doi:10.1007/bf02577012.
15. Schild H.H., Muller S.C., Mildenberger P, Strunk H., Kaltenborn H., Kersjes W, Thelen, M. Percutaneous penile venoablation for treatment of impotence. *Cardiovascular and Interventional Radiology* 1993, 16(5), 280-286. doi:10.1007/bf02629158.
16. Malossini G, Ficarra V, Cavalleri S, Morana G, Zanon G, Mansueto GC. Long-term results of the veno-occlusive percutaneous treatment of erectile disorders of venous origin. *Arch Ital Urol Androl* 1998 Sep;70(4):203-9.
17. Peşkırcioğlu L, Tekin Mİ, Boyvat F, Karabulut A, Ozkardes H 2000. Embolization of the deep dorsal vein in the treatment of erectile impotence due to venoocclusive dysfunction. *J Urol* 163(2), 472-475. doi:10.1016/s0022-5347(05)67904-9.
18. Miwa Y, Shioyama R, Itou Y, Kanamaru H, Okada K. Pelvic venoablation with ethanol for the treatment of erectile dysfunction due to veno-occlusive dysfunction. *Urol* 2001 Jul;58(1):76-9.
19. Basche S, Eger C, Elsebach K, Ulshofer B. Venocclusive dysfunction as a cause of erectile impotence: therapy of venous leak with retrograde embolization of the internal pudendal vein. *Vasa*. 2003;32(1):47-50. DOI: 10.1024/0301-1526.32.1.47.
20. Kutlu R, Soylu A. Deep dorsal vein embolization with N-butyl-2-cyanoacrylate and lipiodol mixture in venogenic erectile dysfunction: early and late results. *Radiol Oncol* 2009; 43(1): 17-25. doi:10.2478/v10019-009-0011-2.
21. Chocholatv M, Hanek P, Jarolim L, Padr R. Embolization of the deep dorsal vein using 96% ethanol for treatment of the venogenic erectile dysfunction. *Eur Urol Suppl* 2010; 9(6), 643. doi:10.1016/s1569-9056(10)61621-1.
22. Herwig R, Margreiter M, Kuehhas F. C22. Pelvic venoablation for the treatment of erectile dysfunction caused by venous leakage. *Eur Urol Suppl* 2012, 11(4), 87. doi:10.1016/s1569-9056(13)60025-1.
23. Aschenbach R, Steiner T, Kerl MJ, Zangos S, Basche S, Vogl TJ. Endovascular embolisation therapy in men with erectile impotence due to veno-occlusive dysfunction. *Eur J Radiol* 2013, 82(3), 504-507. doi:10.1016/j.ejrad.2012.10.030.
24. Rebonato A, Auci A, Sanguinetti F, Maietti D, Rossi M, Brunese L, Torri T. Embolization of the Periprostatic Venous Plexus for Erectile Dysfunction Resulting from Venous Leakage. *J Vasc Intervent Radiol* 2014; 25(6), 866-872. doi:10.1016/j.jvir.2014.01.015.
25. Жуков О.Б., Шербинин С.Н., Уколов В.А. Рентгеноэндovasкулярные методы лечения васкулогенной эректильной дисфункции. *Андрология и генитальная хирургия* 2014;15(3):67-73. <https://doi.org/10.17650/2070-9781-2014-3-67-73>.
26. Herwig R, Sansalone S. Venous leakage treatment revisited: pelvic venoablation using aethoxysclerol under air block technique and Valsalva maneuver. *Arch Italiano Di Urologia e Andrologia* 2015, 87(1), 1-4. doi:10.4081/aiua.2015.1.1.
27. Жуков О.Б., Капто А.А., Михайленко Д.С., Евдокимов В.В. Варикозная болезнь органов таза мужчины. *Андрология и генитальная хирургия* 2016;17(4):72-77. <https://doi.org/10.17650/2070-9781-2016-17-4-72-77>.
28. Жуков О.Б., Васильев А.Э., Жуматаев М.Б. Новые методы лечения васкулогенной эректильной дисфункции. *Андрология и генитальная хирургия* 2018;19(2):58-68. <https://doi.org/10.17650/2070-9781-2018-19-2-58-68>.
29. Капто А.А., Курбатов Д.Г., Ситкин И.И., Докшочков Г.Р. Первая гибридная операция рентгеноэндovasкулярной окклюзии вен простатического сплетения, ангиопластики и стентирования левой общей подвздошной вены при эректильной дисфункции. Сборник трудов VI Российского конгресса по андрологии и новым технологиям с международным участием. Санкт-Петербург. 27-29 сентября 2018. Стр. 75-76.

## REFERENCES (1, 7, 8, 25, 27-29)

1. Kurbatov D.G., Lepetuhin A.E., Dubskiy S.A., Sitkin I.I. Novaya tehnologiya v hirurgii patologicheskogo vnoznoznogo drenazha kavernozyh tel. *Andrologiya i genitalnaya hirurgiya*. 2013;14(1):15-21. <https://doi.org/10.17650/2070-9781-2013-1-15-21>. (In Russian)
- 7 Kapto A.A., Zhukov O.B. Varikozyaya bolezn malogo taza u muzhchin (obzor literaturyi). *Andrologiya i genitalnaya hirurgiya*. 2016;17(2):10-19. <https://doi.org/10.17650/2070-9781-2016-17-2-10-19>. (In Russian)
8. Kapto A.A. Varikozyaya bolezn organov malogo taza u muzhchin. V: klinicheskom rukovodstve "Diagnostika i lechenie venogennoy erektilnoy disfunktsii" / Pod obschey redaktsiyey prof. D.G. Kurbatova – M.: ID «MEDPRAKTIKA-M», 2017, s. 140-166. (In Russian)
25. Zhukov O.B., Scherbinin S.N., Ukolov V.A. Rentgenoendovaskulyarnyye metody lecheniya vaskulogennoy erektilnoy disfunktsii. [Endovascular treatment of vasculogenic erectile dysfunction]. *Andrologiya i genitalnaya hirurgiya* 2014;15(3):67-73. <https://doi.org/10.17650/2070-9781-2014-3-67-73> (In Russian)
27. Zhukov O.B., Scherbinin S.N., Ukolov V.A. Rentgenoendovaskulyarnyye metody lecheniya vaskulogennoy erektilnoy disfunktsii. *Andrologiya i genitalnaya hirurgiya*. 2014;15(3):67-73. <https://doi.org/10.17650/2070-9781-2014-3-67-73>. (In Russian)
28. Zhukov O.B., Vasilev A.E., Zhumataev M.B. Novyye metody lecheniya vaskulogennoy erektilnoy disfunktsii. *Andrologiya i genitalnaya hirurgiya*. 2018;19(2):58-68. <https://doi.org/10.17650/2070-9781-2018-19-2-58-68>. (In Russian)
29. Kapto A.A., Kurbatov D.G., Sitkin I.I., Dokshokov G.R. Pervaya gibridnaya operatsiya rentgenendovaskulyarnoy okklyuzii ven prostatcheskogo spleteniya, angioplastiki i stentirovaniya levoy obschey podvzdoshnoy veny pri erektilnoy disfunktsii. Sbornik trudov VI Rossiyskogo kongressa po endourologii i novym tehnologiyam s mezhdunarodnym uchastiem. St.Petersburg. 27-29 sentyabrya 2018. Str. 75-76. (In Russian)



# Нарушение функции нижних мочевых путей у мужчин с гипогонадизмом и метаболическим синдромом

**В.Ю. Старцев<sup>1</sup>, Н.В. Иванов<sup>2</sup>, В.А. Дударев<sup>3</sup>**

<sup>1</sup> ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, кафедра онкологии, детской онкологии и лучевой терапии

<sup>2</sup> ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России, кафедра эндокринологии имени академика В.Г.Баранова

<sup>3</sup> ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» Минздрава России, кафедра факультетской хирургии с курсом урологии

## Сведения об авторах:

Старцев В.Ю. – д.м.н., профессор кафедры онкологии, детской онкологии и лучевой терапии ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России; e-mail: doc.urolog@gmail.com  
Startsev V.Yu. – Dr. Sci., Professor of Department of Oncology, Childs Oncology and Radiation Therapy, St. Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation; e-mail: doc.urolog@gmail.com

Иванов Н.В. – к.м.н., доцент кафедры эндокринологии имени академика В.Г. Баранова ГБОУ ВО Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова Минздрава России; e-mail: baltic.forum@gmail.com

Ivanov N.V. – PhD, associate professor of the Department of Endocrinology named after acad. V.G. Baranov of the North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, Ministry of Health of the Russian Federation; e-mail: baltic.forum@gmail.com

Дударев В.А. – ассистент кафедры факультетской хирургии с курсом урологии ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия», e-mail: dudarevv94@gmail.com  
Dudarev V.A. – Assistant of the Department of Faculty Surgery with a course of urology of the Chita State Medical Academy, e-mail: dudarevv94@gmail.com

Симптомы нижних мочевых путей (СНМП), согласно определению Европейской Ассоциации Урологов ([13]), представляют собой расстройства мочеиспускания, включающие учащенное мочеиспускание, императивные позывы к мочеиспусканию, ноктурию, уменьшение скорости потока мочи, постмикционный дриблинг. Наиболее распространенной причиной СНМП у мужчин пожилого возраста является увеличение размеров предстательной железы (ПЖ) и прогрессирование доброкачественной гипертрофии предстательной железы (ДГПЖ) [1]. Согласно эпидемиологическим исследованиям, возраст – один из основных постоянных факторов риска развития СНМП [2].

Метаболический синдром (МС) представляет собой синдромокомплекс из множества взаимосвязанных факторов: висцеральное ожирение, инсулинорезистентность (ИР), гипергликемия, артериальная гипертензия, дислипидемия, эндотелиальная дисфункция и атеросклероз со слабовыраженным воспалением.

Свидетельством асептического воспаления служит повышение уровней неспецифических воспалительных маркеров, таких как интерлейкин-1 (ИЛ-1), интерлейкин-6 (ИЛ-6), фактор некроза опухоли (ФНО), С-реактивный протеин. Необходимо также отметить, что компоненты МС имеют отрицательную корреляцию с уровнем сывороточного тестостерона (Т) [3-5]. Согласно данным многочисленных исследований, именно компоненты МС, такие как висцеральное ожирение, ИР и воспаление создают условия для снижения уровня тестостерона (Т) в крови с возрастом [6-8].

Существуют научные данные, свидетельствующие о том, что МС ассоциируется не только с нефролитиазом, ДГПЖ, эректильной дисфункцией, бесплодием, но также с развитием и прогрессированием СНМП [9]. Еще в 1998 г. J.R. Keast и R.J. Saunders на моделях животных показали, что Т вызывает прямое и косвенное воздействие на нервные узлы, участвующие в регуляции функций мочевого пузыря и поэтому роль Т в регуляции акта мочеиспускания следует рассмотреть особо [10].

Эти метаболические изменения в организме мужчины могут способствовать прогрессирующей ишемии тазовых органов [9,11]. Возможно, эти изменения лежат в основе развития СНМП. Кроме того, гипогонадизм приводит к снижению активности эндотелиальной NO-синтетазы и продукции оксида азота (NO). В свою очередь это повышает активность эндотелина и Rho-киназы, что также может способствовать прогрессированию СНМП.

Абдоминальное ожирение – ведущий компонент МС, ассоциировано с риском развития ДГПЖ и СНМП [12-14]. Такой тип ожирения может неблагоприятно влиять на тяжесть СНМП, независимо от размеров ПЖ, о чем свидетельствует прогрессирование СНМП у мужчин с высоким индексом массы тела (ИМТ) и объемом талии после проведенной аденомэктомии [15,16]. Возможно, что ожирение и часто сопутствующая дислипидемия, патогенетически связаны с развитием и прогрессированием дисфункции нижних мочевых путей [17]. По сообщению V. Kupeliani и соавт. при МС выявляется ухудшение

СНМП, что оценивают по шкале ирритативных симптомов Американской урологической ассоциации, аналога Международной шкалы нарушения мочеиспускания IPSS (OR=1,68) [18].

При наблюдении 122 мужчин V. Favilla и соавт. не обнаружили корреляции между концентрацией Т (как фракции глобулина, связывающего половые гормоны, так и фракции «свободного» гормона) и объемом ПЖ [19]. Увеличение размеров ПЖ авторы связали с внутрипростатическим воспалением, повышенной секрецией провоспалительных цитокинов, и сопутствующей инсулинорезистентностью [12,20,21]. Напротив, в работе R.L. Muller и соавт. повышение уровня Т в крови у мужчин с МС сочеталось с ростом объема ПЖ, что автоматически способствовало тяжести проявлений СНМП [7].

В мета-анализе G.I. Russo и соавт. высказано предположение о том, что МС в незначительной степени связан с умеренными и тяжелыми проявлениями СНМП (OR=1,13,  $p=0,53$ ) при выраженном росте уровней триглицеридов сыворотки и ИР: отмечена положительная связь между числом компонентов МС и вероятностью развития инфравезикальной обструкции [22]. В мета-анализе M. Gacci и соавт., включавшем результаты в 8 исследованиях и 5403 пациентов, показано, что степень развития компонентов МС коррелирует с увеличением размера ПЖ и СНМП [23]. Таким образом, вполне вероятно, ожирение, дислипидемия и возраст представляют собой факторы риска ухудшения функционального статуса органов малого таза и проявляются вне зависимости от размеров ПЖ [15,24].

Несколько исследователей предположили взаимосвязь между проявлениями СНМП и МС. Существует мнение, что тяжелые СНМП чаще развиваются у мужчин с МС. В свою очередь, МС ассоциируется с повышенной активностью вегетативной нервной системы и ИР, а

также, опосредовано, интрапростатическим воспалением, сопровождающимся повышенной концентрацией С-реактивного белка [25,26]. Имеются сообщения о влиянии компонентов МС, в том числе общего тестостерона (ОТ), липопротеидов высокой плотности (ЛПВП), триглицеридов и сахарного диабета 2-го типа на риск возникновения СНМП умеренной и тяжелой степени [27].

### **ГИПОГОНАДИЗМ, ДЕФИЦИТ ТЕСТОСТЕРОНА И МЕТАБОЛИЧЕСКИЙ СИНДРОМ**

Существует гипотеза о том, что гипогонадизм, дефицит Т и МС патогенетически взаимосвязаны. Описан «порочный круг»: дефицит андрогенов способствует развитию ожирения, а ожирение, в свою очередь, увеличивает дефицит тестостерона [28-30]. В крупных клинических исследованиях сообщается о низком уровне Т в крови и гормона, связывающего половые стероиды (ГСПГ) у мужчин с МС, вне зависимости от их возраста [31,32].

Кроме того, M. Maggio и соавт. показали, что уровни эстрадиола выше у мужчин с МС и положительно коррелируют с компонентами МС [33]. По-видимому, низкий уровень Т в крови у мужчин является предиктором развития МС [34]. Дополнительным доказательством увеличения риска МС при низком Т служит опыт применения андрогенной депривации при раке ПЖ [35].

В 2004 г. D.E. Laaksonen и соавт. [36] и L. Antonio и соавт. [34] в ходе наблюдения более 2000 больных предположили, что низкие уровни Т могут рассматриваться в качестве биомаркеров и предикторов МС у мужчин. По мнению G. Corona и соавт., количество компонентов МС обратно пропорционально уровню Т в крови [11].

Дефицит Т (ДТ) может приводить к изменению структуры ниж-

них отделов мочевой системы – эпителиальных клеток уретры и мочевого пузыря. Снижение уровня Т взаимосвязано с нарушенным высвобождением аденозинтрифосфата и ацетилхолина в ответ на растяжение стенки пузыря, нарушение мочеиспускания и проявление функциональных факторов – таких, как емкость мочевого пузыря [37]. Таким образом, дефицит Т способствует усилению активности симпатической нервной системы и увеличению мышечного тонуса ПЖ, что приводит к более тяжелым СНМП, даже при отсутствии увеличения ее объема [22].

Еще в 2000 г. G. Schatzl и соавт. сообщили, что низкий уровень Т в крови был обнаружен у 22% из 312 обследованных мужчин с СНМП, однако данное состояние не повлияло на показатели IPSS, максимальную скорость мочеиспускания ( $Q_{max}$ ), объем ПЖ и уровень простатспецифического антигена ПСА [38].

Согласно результатам большого популяционного исследования H.J. Litman и соавт., уровни половых гормонов не являются значимыми предикторами СНМП у мужчин после коррективки по возрасту и, соответственно, не выступают участниками патофизиологических изменений при СНМП [39]. В том же году, в перекрестном исследовании S. Rohrmann и соавт. не показали тесной корреляции между уровнями т.н. «общего» и «свободного» Т в крови с тяжестью СНМП [40].

Напротив, в ходе 20-летнего изучения риска СНМП у 185 мужчин, средний возраст которых составил 58 лет, обнаружено, что у людей с более высокой концентрацией биодоступного тестостерона отмечен более низкий 56%-й риск СНМП, по сравнению с мужчинами с гипогонадизмом и ДТ [41]. Таким образом, роль Т в развитии СНМП у мужчин пожилого возраста до сих пор оценивается неоднозначно. ■

## ТЕСТОСТЕРОН-ЗАМЕСТИТЕЛЬНАЯ ТЕРАПИЯ (ТЗТ) И ЕЕ РОЛЬ В УЛУЧШЕНИИ СНМП У МУЖЧИН С ГИПОГОНАДИЗМОМ

В ходе многолетних исследований стало известно, что терапия Т снижает уровень глюкозы в крови, уровень гликированного гемоглобина, липидов и С-реактивного протеина [42,43]. В 2016 г. Н.У. Liu и соавт. изучили результаты исследования 632 пациентов с сахарным диабетом 2-го типа, получавших ТЗТ и сообщили, что у мужчин с низким уровнем Т в крови ( $2,21 \pm 0,51$  нг/дл) часто отмечали ноктурию [44]. С учетом полученных данных можно сделать предположение о взаимосвязи уровня Т и нарушений мочеиспускания у мужчин с гипогонадизмом.

Ряд исследований показали, что ТЗТ способствует уменьшению степени выраженности СНМП [45,46]. Предполагалось, что Т уменьшает выраженность СНМП посредством механизма регулирования экспрессии  $\alpha$ -адренергических рецепторов, активности фосфодиэстеразы-5, эндотелиина и NO-синтазы, активации Rho-киназы [47]. На модели животных было показано, что ТЗТ уменьшает проявления СНМП, способствует увеличению емкости мочевого пузыря и уменьшает давление детрузора при максимальном потоке мочи. Так, после орхидэктомии, средняя емкость мочевого пузыря уменьшилась на 39%, а на фоне ТЗТ – увеличилась в среднем на 47% [48].

При проведении ТЗТ обнаружен эффект снижения возбудимости клеток детрузора путем повышения напряжения нейронных путей и активирования кальциевых каналов [49]. Кроме того, V.S. Fernandes и соавт. свидетельствовали о том, что при ТЗТ наблюдалось расслабление мышечного слоя шейки мочевого пузыря, что снижало частоту сокращений детрузора [50]. Другие исследователи сообщали, что ТЗТ способствует увеличению емкости и улуч-

шению опорожнения мочевого пузыря, уменьшая максимальное давление детрузора по достижении  $Q_{max}$  [51,52]. Приведенные данные свидетельствуют о наличии анатомо-физиологических механизмов регуляции функций мочевого пузыря, контролируемых тестостероном.

Далеко не все авторы согласны с этим утверждением: обратные взаимоотношения уровня Т и тяжести проявлений СНМП сформулированы M.D. Trifiro и соавт. [41]. E.D. Crawford и соавт. обнаружили, что эндогенный уровень Т в крови не коррелирует с СНМП, что подтверждает известную «теорию насыщения», описанную в 2009 г. A. Morgentaler и A.M. Traish [53,54].

Тем не менее, данные исследований свидетельствуют о том, что у мужчин с СНМП все-таки отмечается терапевтический эффект при использовании препаратов Т [42]. Мнения многих специалистов сводятся к тому, что Т полезен мужчинам с СНМП благодаря повышению экспрессии NO-синтазы и релаксации гладкой мускулатуры [55].

Многие авторы озабочены тем, что при длительном применении ТЗТ у мужчин с гипогонадизмом и СНМП нередко выявляются побочные эффекты лечения. D. Francotano и соавт. в ходе 5 лет применения ТЗТ не отметили значимых изменений IPSS, объема остаточной мочи и  $Q_{max}$  у 20 мужчин с ожирением и гипогонадизмом [56]. В 2018 г. анализ исследования 164 мужчин с низким уровнем Т в крови показал: долгосрочная ТЗТ у мужчин пожилого возраста в течение 10 лет способствовала улучшению показателей IPSS и уменьшению объема остаточной мочи (post void residual – PVR), без существенных побочных эффектов [46]. A.M. Traish и соавт. исследовали эффект длительной ТЗТ у мужчин с дефицитом Т на качество мочеиспускания и эрекции, констатируя отсутствие побочных действий [57]. S. Karazindiyanoğlu и S. Cayan сообщали, что ТЗТ позволила значительно увеличить среднюю емкость

и скорость опорожнения мочевого пузыря, тогда как среднее детрузорное давление уменьшалось в начале и после лечения [52].

T. Amano и соавт. исследовали 41 мужчину с гипогонадизмом, используя 1% гель Т. До лечения сумма баллов IPSS в среднем составила 8,5 (симптомы легкой и умеренной СНМП), после 3-х месячного показателя IPSS снизился до 6,0 ( $p=0,009$ ). Таким образом, после ТЗТ констатируется улучшение качества мочеиспускания, включая симптомы и опорожнения и накопления [58].

По наблюдениям K. Shigehara и соавт., через 6 месяцев терапии тестостерона энантатом у мужчин с гипогонадизмом отмечено уменьшение ноктурии и улучшение сна [59]. По мнению D. Francotano и соавт., повышенный индекс массы тела (ИМТ) при дефиците Т и прогрессирование СНМП имеют общий патофизиологический механизм: при ожирении повышается активность ароматазы, что приводит к дефициту Т, в то время как ПЖ продолжает увеличиваться, ухудшая состояние мочевых путей» [56].

## ОБСУЖДЕНИЕ

Функция нижних мочевых путей управляется нервными, сосудистыми и структурными элементами стенки мочевого пузыря. Патофизиологические механизмы СНМП включают увеличение размеров ПЖ, воспаление, изменение гистологического строения слоев стенки мочевого пузыря, заднего отдела уретры, нейронных и сосудистых сетей, что приводит к дисфункции мочевых путей. Имеются сведения, что дефицит андрогенов (на модели животных) вызывает заметные изменения структуры слоев мочевого пузыря, что доказано уменьшением эластичности волокон за счет повышения плотности коллагена [60].

Связь между гипогонадизмом, МС и СНМП сложна и содержит больше гипотез, чем доказательств. Несмотря на предложенную

патофизиологическую связь компонентов МС и СНМП, наше понимание сложного взаимодействия по-прежнему ограничено [61]. В 2012 г. P.G. Cohen выдвинул гипотезу о том, что повышение внутрибрюшного давления за счет висцерального ожирения, а не дефицит Т, играет динамическую роль в развитии СНМП, повреждая односторонние клапаны внутренних семенных вен [62].

Основополагающие биохимические и физиологические механизмы, с помощью которых сниженный уровень Т влияет на СНМП,

еще недостаточно изучены [63]. Для выяснения таких соотношений, последовательного создания учения XXI века и его внедрения в практику необходимы большие проспективные исследования.

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Численность людей с ожирением, гипогонадизмом и СНМП продолжает возрастать во всем мире. Связь между гипогонадизмом, МС и СНМП безусловно, представляется целью будущих исследова-

ний. Истинная взаимосвязь между этими факторами остается мало изученной, и для выяснения роли Т в развитии СНМП потребуются дальнейшие научные изыскания. Детальное понимание основ данного явления, несомненно, создаст новые возможности своевременной и адекватной медицинской помощи таким больным. Поэтому вопросы безопасности и эффективности ТЗТ у мужчин с гипогонадизмом и СНМП требуют дальнейшего изучения и проведения плацебо-контролируемых исследований. ■

**Ключевые слова:** тестостерон, метаболический синдром, гиперплазия предстательной железы, тестостерон-заместительная терапия, гипогонадизм.

**Key words:** testosterone, metabolic syndrome, prostatic hyperplasia, testosterone replacement therapy, hypogonadism.

#### Резюме:

В обзорной статье отражен современный взгляд на взаимосвязь возрастного гипогонадизма, метаболического синдрома (МС), и симптомов нижних мочевых путей (СНМП) у мужчин. Как правило, СНМП у мужчин пожилого возраста рассматриваются как проявление гиперплазии предстательной железы. Выделена корреляционная зависимость между объемом предстательной железы (ПЖ) и компонентами МС, однако СНМП рассматривают как полиэтиологическое заболевание. Согласно данным мета-анализов, снижение уровня тестостерона (Т), дислипидемия и инсулинорезистентность (ИР) рассматриваются в качестве причины нарушения качества мочеиспускания у мужчин пожилого возраста. Эти синдромы обуславливают иные, патологические обменные процессы в нижних мочевых путях, приводя к структурным нарушениям в тканях ПЖ, стенке мочевого пузыря, сосудах и нервных окончаниях. Тестостерон-заместительная терапия (ТЗТ), используемая у мужчин с гипогонадизмом, оказывает положительное влияние на компоненты МС, а также снижает дисфункцию нижних мочевых путей. Остается дискуссионным вопрос о эффективности и безопасности ТЗТ для коррекции нарушений мочеиспускания у мужчин с гипогонадизмом, что составляет важную медико-социальную проблему и требует дальнейшего ее изучения.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

#### Summary:

#### Pathogenesis of the lower urinary tract symptoms in men with hypogonadism and metabolic syndrome

V.Yu. Startsev, N.V. Ivanov, V.A. Dudarev

The review article includes a modern view on the relationship between age-related hypogonadism, metabolic syndrome, and lower urinary tract symptoms (LUTS) in males. As a rule, LUTS in older men are considered as a manifestation of benign prostatic hyperplasia. A correlation between prostate volume and components of MS was identified, however, LUTS is considered as a poly-etiological problem. According to meta-analyses, a decrease in testosterone levels, dyslipidemia, and insulin resistance are considered as a cause of impaired urination quality in older men. These syndromes cause pathological metabolic processes in the lower urinary tract, leading to structural abnormalities in the tissues of the prostate, bladder wall, blood vessels and nerves. Testosterone replacement therapy in men with hypogonadism has a positive effect on the components of metabolic syndrome and also reduces dysfunction of the lower urinary tract. The question of the safety and efficiency of testosterone replacement therapy for the correction of urination disorders in men with hypogonadism remains debatable, which is an important medico-social problem and requires further study.

Authors declare lack of the possible conflicts of interests.

### ЛИТЕРАТУРА

- Cheng CL, Groat de WC. Effect of orchiectomy and testosterone replacement on lower urinary tract function in anesthetized rats. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2016;311:F864–F870. doi: 10.1152/ajprenal.00016.2016
- Vignozzi L, Gacci M, Maggi M. Lower urinary tract symptoms, benign prostatic hyperplasia and metabolic syndrome. *Nat Rev Urol.* 2016;13:108–1193. doi: 10.1038/nrurol.2015.301
- Zitzmann M. Testosterone deficiency, insulin resistance and the metabolic syndrome. *Nat Rev Endocrinol.* 2009;5:673–681. doi: 10.1038/nrendo.2009.212
- Maneschi E, Morelli A, Filippi S, Cellai I, Comeglio P, Mazzanti B, et al. Testosterone treatment improves metabolic syndrome-induced adipose tissue derangements. *J Endocrinol.* 2012;215:347–362. doi: 10.1530/JOE-12-0333
- Grosman H, Fabre B, Lopez M, Scorticati C, Lopez Silva M, Mesch V, et al. Complex relationship between sex hormones, insulin resistance and leptin in men with and without prostatic disease. *Aging Male.* 2016;19:40–45. doi: 10.3109/13685538.2015.1100600
- Lee S, Min HG, Choi SH, Kim YJ, Oh SW, Kim YJ, et al. Central obesity as a

ЛИТЕРАТУРА

- risk factor for prostatic hyperplasia. *Obesity* (Silver Spring) 2006;14:172–179. doi: 10.1038/oby.2006.21
7. Muller RL, Gerber L, Moreira DM, Andriole G, Jr, Hamilton RJ, Fleshner N, et al. Obesity is associated with increased prostate growth and attenuated prostate volume reduction by dutasteride. *Eur Urol*. 2013;63:1115–1121. doi: 10.1016/j.eururo.2013.02.038
8. Rył A, Rotter I, Miazgowski T, Słojewski M, Dołęgowska B, Lubkowska A, et al. Metabolic syndrome and benign prostatic hyperplasia: association or coincidence? *Diabetol Metab Syndr*. 2015;7:94. doi: 10.1186/s13098-015-0089-1
9. Gorbachinsky I, Akpınar H, Assimos DG. Metabolic syndrome and urologic diseases. *RevUrol*. 2010;12:e157–e180. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3020279/>
10. Keast JR, Saunders RJ. Testosterone has potent, selective effects on the morphology of pelvic autonomic neurons which control the bladder, lower bowel and internal reproductive organs of the male rat. *Neuroscience*. 1998;85:543–556. doi: org/10.1016/S0306-4522(97)00631-3
11. Corona G, Monami M, Rastrelli G, Aversa A, Tishova Y, Saad F, et al. Testosterone and metabolic syndrome: a meta-analysis study. *J Sex Med*. 2011;8:272–283. doi: 10.1111/j.1743-6109.2010.01991.x
12. Vignozzi L, Cellai I, Santi R, Lombardelli L, Morelli A, Comeglio P, et al. Antiinflammatory effect of androgen receptor activation in human benign prostatic hyperplasia cells. *J Endocrinol*. 2012;214:31–43. doi: 10.1530/JOE-12-0142
13. Ozer K, Horsanali MO, Gorgel SN, Horsanali BO, Ozbek E. Association between benign prostatic hyperplasia and neutrophil-lymphocyte ratio, an indicator of inflammation and metabolic syndrome. *Urol Int*. 2017;98:466–471. doi: org/10.1159/000448289
14. Kseneva SI, Yurmazov ZA, Timofeev MS, Borodulina EV, Udut VV. Lower urinary tract symptoms in metabolic syndrome in young adults. *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets*. 2018;18:230–234. doi: 10.2174/1871530318666180213110539
15. Gacci M., Corona G., Vignozzi L., Salvi M., Serni S., DeNunzio C., et al. Metabolic syndrome and benign prostatic enlargement: a systematic review and meta-analysis. *BJU Int*. 2015;115:24–31. doi: 10.1111/bju.12728
16. Gacci M., Sebastianelli A., Salvi M., De Nunzio C., Tubaro A., Gravias S., et al. The impact of central obesity on storage luts and urinary incontinence after prostatic surgery. *Curr Urol Rep*. 2016;17:61. doi: 10.1007/s11934-016-0620-4
17. Besiroglu H, Dursun M, Otunctemur A, Ozbek E. The association between triglyceride high density lipoprotein cholesterol ratio and benign prostate hyperplasia in non-diabetic patients: a cross-sectional study. *Aging Male*. 2017;20:198–204. doi: 10.1080/13685538.2017.1303828
18. Kupelian V, McVary KT, Kaplan SA, Hall SA, Link CL, Aiyer LP, et al. Association of lower urinary tract symptoms and the metabolic syndrome: results from the Boston Area Community Health Survey. *J Urol*. 2009;182:616–624. doi: 10.1016/j.juro.2009.04.025
19. Favilla V, Cimino S, Castelli T, Madonia M, Barbagallo I, Morgia G. Relationship between lower urinary tract symptoms and serum levels of sex hormones in men with symptomatic benign prostatic hyperplasia. *BJU Int*. 2010;106:1700–1703. doi: 10.1111/j.1464-410X.2010.09459.x
20. Gacci M., Vignozzi L., Sebastianelli A., Salvi M., Giannessi C., De Nunzio C., et al. Metabolic syndrome and lower urinary tract symptoms: the role of inflammation. *Prostate Cancer Prostatic Dis*. 2013;16:101–106. doi: 10.1038/pcan.2012.44
21. Fu Y, Zhou Z, Yang B, Zhang K, He L, Zhang X. The relationship between the clinical progression of benign prostatic hyperplasia and metabolic syndrome: a prospective study. *Urol Int*. 2016;97:330–335. doi: 10.1159/000448484
22. Russo GI, Castelli T, Urzi D, Privitera S, Fragalà E, LaVignera S, et al. Connections between lower urinary tract symptoms related to benign prostatic enlargement and metabolic syndrome with its components: a systematic review and meta-analysis. *Aging Male*. 2015;18:207–216. doi: 10.3109/13685538.2015.1062980
23. Gacci M, Corona G, Sebastianelli A, Serni S, DeNunzio C, Maggi M, et al. Male lower urinary tract symptoms and cardiovascular events: a systematic review and meta-analysis. *Eur Urol*. 2016;70:788–796. doi: 10.1016/j.eururo.2016.07.007
24. Kim YH, Kim JJ, Kim SM, Choi Y, Jeon MJ. Association between metabolic syndrome and pelvic floor dysfunction in middle-aged to older Korean women. *Am J Obstet Gynecol*. 2011;205:71.e1–71.e8. doi: 10.1016/j.ajog.2011.02.047
25. Björntorp P, Rosmond R. The metabolic syndrome: a neuroendocrine disorder? *Br J Nutr*. 2000;83(Suppl 1):S49–S57. doi: org/10.1017/S0007114500000957
26. Rohrmann S., Smit E., Giovannucci E., Platz E.A. Association between markers of the metabolic syndrome and lower urinary tract symptoms in the Third National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III) *Int J Obes* 2005;29:310–316. doi: 10.1038/sj.ijo.0802881
27. Gao Y, Wang M., Zhang H., Tan A., Yang X., Qin X., et al. Are metabolic syndrome and its components associated with lower urinary tract symptoms? Results from a Chinese male population survey. *Urology*. 2012;79:194–201. doi: 10.1016/j.urology.2011.07.1399
28. Tsujimura A, Miyagawa Y, Takezawa K, Okuda H, Fukuhara S, Kiuchi H, et al. Is low testosterone concentration a risk factor for metabolic syndrome in healthy middle-aged men? *Urology*. 2013;82:814–819. doi: 10.1016/j.urology.2013.06.023
29. Grosman H, Rosales M, Fabre B, Nolazco C, Mazza O, Berg G, et al. Association between testosterone levels and the metabolic syndrome in adult men. *Aging Male*. 2014;17:161–165. doi: 10.3109/13685538.2014.913561
30. Moon H, Choi I, Kim S, Ko H, Shin J, Lee K, et al. Cross-sectional association between testosterone, sex hormone-binding globulin and metabolic syndrome: the healthy twin study. *ClinEndocrinol (Oxf)* 2017;87:523–531. doi: 10.1111/cen.13390
31. Rodriguez A, Muller DC, Metter EJ, Maggio M, Harman SM, Blackman MR, et al. Aging, androgens, and the metabolic syndrome in a longitudinal study of aging. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007;92:3568–3572. doi: 10.1210/jc.2006-2764
32. Corona G, Vignozzi L, Sforza A, Mannucci E, Maggi M. Obesity and late-onset hypogonadism. *Mol Cell Endocrinol*. 2015;418:120–133. doi: 10.1016/j.mce.2015.06.031
33. Maggio M, Lauretani F, Ceda GP, Bandinelli S, Basaria S, Paolisso G, et al. Estradiol and metabolic syndrome in older Italian men: The InCHIANTI Study. *J Androl*. 2010;31:155–162. doi: 10.2164/jandrol.108.006098
34. Antonio L, Wu FC, O'Neill TW, Pye SR, Carter EL, Finn JD, et al. Associations between sex steroids and the development of metabolic syndrome: a longitudinal study in European men. *J Clin Endocrinol Metab*. 2015;100:1396–1404. doi: 10.1210/jc.2014-4184
35. Mitsuzuka K, Arai Y. Metabolic changes in patients with prostate cancer during androgen deprivation therapy. *Int J Urol*. 2018;25:45–53. doi: 10.1111/iju.13473
36. Laaksonen DE, Niskanen L, Punnonen K, Nyyssönen K, Tuomainen TP, Valkonen VP, et al. Testosterone and sex hormone-binding globulin predict

## ЛИТЕРАТУРА

- the metabolic syndrome and diabetes in middle-aged men. *Diabetes Care* 2004;27:1036–1041. doi: org/10.2337/diacare.27.5.1036
37. Bravo G, Massa H, Rose Meyer R, Chess-Williams R, McDermott C, Sellers DJ. Effect of short-term androgen deficiency on bladder contractility and urothelial mediator release. *Naunyn Schmiedeberg's Arch Pharmacol* 2017;390:547–556. doi: 10.1007/s00210-017-1355-6
38. Schatzl G, Brössner C, Schmid S, Kugler W, Roehrich M, Treu T, et al. Endocrine status in elderly men with lower urinary tract symptoms: correlation of age, hormonal status, and lower urinary tract function. The Prostate Study Group of the Austrian Society of Urology. *Urology*. 2000;55:397–402. doi: org/10.1016/S0090-4295(99)00473-2
39. Litman HJ, Bhasin S, O'Leary MP, Link CL, McKinlay JB. An investigation of the relationship between sex-steroid levels and urological symptoms: results from the Boston Area Community Health survey. *BJU Int*. 2007;100:321–326. doi: 10.1111/j.1464-410X.2007.06938.x
40. Rohrmann S, Nelson WG, Rifai N, Kanarek N, Basaria S, Tsilidis KK, et al. Serum sex steroid hormones and lower urinary tract symptoms in Third National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III). *Urology* 2007;69:708–713. doi: 10.1016/j.urology.2007.01.011.
41. Trifiro MD, Parsons JK, Palazzi-Churas K, Bergstrom J, Lakin C, Barrett-Connor E. Serum sex hormones and the 20-year risk of lower urinary tract symptoms in community-dwelling older men. *BJU Int* 2010;105:1554–1559. doi: 10.1111/j.1464-410X.2009.09090.x
42. Saad F, Gooren LJ, Haider A, Yassin A. A dose-response study of testosterone on sexual dysfunction and features of the metabolic syndrome using testosterone gel and parenteral testosterone undecanoate. *J Androl* 2008;29:102–105. doi: 10.2164/jandrol.107.002774.
43. Shigehara K, Konaka H, Nohara T, Izumi K, Kitagawa Y, Kadono Y, et al. Effects of testosterone replacement therapy on metabolic syndrome among Japanese hypogonadal men: A subanalysis of a prospective randomised controlled trial (EARTH study) *Andrologia* 2018;50. doi: 10.1111/and.12815.
44. Liu HY, Chung MS, Wang HJ, Liu RT, Chuang YC. Nocturia indicates a poor health status and increases mortality in male patients with type 2 diabetes mellitus. *Int Urol Nephrol* 2016;48:1209–1214. doi: 10.1007/s11255-016-1310-3.
45. Yassin A, Nettleship JE, Talib RA, Almeshmadi Y, Doros G. Effects of testosterone replacement therapy with drawal and re-treatment in hypogonadal elderly men upon obesity, voiding function and prostate safety parameters. *Aging Male* 2016;19:64–69. doi: 10.3109/13685538.2015.1126573.
46. Haider KS, Haider A, Doros G, Traish A. Long-term testosterone therapy improves urinary and sexual function, and quality of life in men with hypogonadism: results from a propensity matched subgroup of a controlled registry study. *J Urol* 2018;199:257–265. doi: 10.1016/j.juro.2017.07.039.
47. Traish AM, Park K, Dhir V, Kim NN, Moreland RB, Goldstein I. Effects of castration and androgen replacement on erectile function in a rabbit model. *Endocrinology* 1999;140:1861–1868. doi: 10.1210/endo.140.4.6655.
48. Tek M, Balli E, Cimen B, Efesoy O, Oğuz I, Cayan S. The effect of testosterone replacement therapy on bladder functions and histology in orchietomized mature male rats. *Urology* 2010;75:886–890. doi: 10.1016/j.urology.2009.08.016.
49. Hristov KL, Parajuli SP, Provence A, Petkov GV. Testosterone decreases urinary bladder smooth muscle excitability via novel signaling mechanism involving direct activation of the BK channels. *Am J Physiol Renal Physiol* 2016;311:F1253–1259. doi: 10.1152/ajprenal.00238.2016.
50. Fernandes VS, Barahona MV, Recio P, Martínez-Sáenz A, Ribeiro AS, Contreras C, et al. Mechanisms involved in testosterone-induced relaxation to the pig urinary bladder neck. *Steroids* 2012;77:394–402. doi: 10.1016/j.steroids.2011.12.020.
51. Kalinchenko S, Vishnevskiy EL, Koval AN, Mskhalaya GJ, Saad F. Beneficial effects of testosterone administration on symptoms of the lower urinary tract in men with late-onset hypogonadism: a pilot study. *Aging Male* 2008;11:57–61. doi:10.1080/13685530801953994.
52. Karazindiyanoglu S, Cayan S. The effect of testosterone therapy on lower urinary tract symptoms/bladder and sexual functions in men with symptomatic late-onset hypogonadism. *Aging Male* 2008;11:146–149. doi: 10.1080/13685530802290438.
53. Crawford ED, Poage W, Nyhuis A, Price DA, Dowsett SA, Muram D. Effects of testosterone level on lower urinary tract symptoms. *Am J Mens Health* 2016;10:440–442. doi: 10.1177/1557988315590655
54. Morgentaler A, Traish AM. Shifting the paradigm of testosterone and prostate cancer: the saturation model and the limits of androgen-dependent growth. *Eur Urol* 2009;55:310–320. doi: 10.1016/j.eururo.2008.09.024.
55. Baas W, Köhler TS. Testosterone replacement therapy and voiding dysfunction. *Transl Androl Urol* 2016;5:890–897. doi: 10.21037/tau.2016.08.11.
56. Francomano D, Ilacqua A, Bruzziches R, Lenzi A, Aversa A. Effects of 5-year treatment with testosterone undecanoate on lower urinary tract symptoms in obese men with hypogonadism and metabolic syndrome. *Urology* 2014;83:167–173. doi: 10.1016/j.urology.2013.08.019.
57. Traish AM, Haider A, Haider KS, Doros G, Saad F. Long-term testosterone therapy improves cardiometabolic function and reduces risk of cardiovascular disease in men with hypogonadism: a real-life observational registry study comparing treated and untreated (control) groups. *J Cardiovasc Pharmacol Ther* 2017;22:414–433. doi: 10.1177/1074248417691136.
58. Amano T, Imao T, Takemae K, Iwamoto T, Nakanome M. Testosterone replacement therapy by testosterone ointment relieves lower urinary tract symptoms in late-onset hypogonadism patients. *Aging Male* 2010;13:242–246. doi: 10.3109/13685538.2010.487552
59. Shigehara K, Konaka H, Koh E, Izumi K, Kitagawa Y, Mizokami A, et al. Effects of testosterone replacement therapy on nocturia and quality of life in men with hypogonadism: a subanalysis of a previous prospective randomized controlled study in Japan. *Aging Male* 2015;18:169–174. doi: 10.3109/13685538.2015.1038990.
60. Gallo CB, Miranda AF, Felix-Patricio B, Ramos CF, Cardoso LE, Costa WS et al. Effects of castration and hormone replacement in the urinary bladder of rats: structural, ultrastructural, and biochemical analysis. *J Androl* 2012;33:684–690. doi: 10.2164/jandrol.111.014159.
61. Morelli A, Comeglio P, Filippi S, Sarchielli E, Cellai I, Vignozzi L et al. Testosterone and farnesoid X receptor agonist INT-747 counteract high fat diet-induced bladder alterations in a rabbit model of metabolic syndrome. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2012;132:80–92. doi: 10.1016/j.jsbmb.2012.02.007.
62. Cohen PG. Abdominal obesity and intra-abdominal pressure: a new paradigm for the pathogenesis of the hypogonadal-obesity-BPH-LUTS connection. *Horm Mol Biol Clin Invest* 2012;11:317–320. doi: 10.1515/hmbci-2012-0030.
63. Yucel C, Keskin MZ, Peskircioglu CL. The effect of transdermal testosterone administration on lower urinary tract symptoms and erectile dysfunction: a prospective, randomized, placebo-controlled trial. *Curr Urol* 2017;11:4–8. doi: 10.1159/000447187.

# 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 проведённого исследования, позволяют рекомендовать «Альфа» в комплексной терапии пациентов с умеренными и особенно начальными проявлениями андрогенодефицита»**

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

**SHPHARMA**  
source of healing

Свидетельство о государственной регистрации № RU.77.99.88.003.E.001916.05.18 от 07.05.2018

БАД НЕ ЯВЛЯЕТСЯ ЛЕКАРСТВЕННЫМ СРЕДСТВОМ

# Влияние варикоцеле на гормональный фон и репродуктивную систему мужчины

**Е.А. Ефремов<sup>1,2</sup>, С.Ю. Шеховцов<sup>1</sup>, А.О. Бутов<sup>1</sup>, Ю.В. Кастрикин<sup>1</sup>, А.С. Коздоба<sup>1</sup>, Т.И. Гараев<sup>2</sup>**

<sup>1</sup>ФДПО ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» кафедра урологии, андрологии и онкоурологии Минздрава России

<sup>2</sup>НИИ урологии и интервенционной радиологии – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России

## Сведения об авторах:

Ефремов Е.А. – д.м.н., профессор кафедры урологии, андрологии и онкоурологии ФДПО ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, заведующий отделом андрологии и репродукции человека НИИ урологии и интервенционной радиологии – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, e-mail: konfandrology@rambler.ru; ORCID: 000-0001-7193-7313

Efremov E.A. – Dr. Sc., Professor of the Department of Urology, Andrology and Oncourology of Russian National Research Medical University named after N.I. Pirogov of the Ministry of Health of Russia, Head of the Department of Andrology and Human Reproduction of N. Lopatkin Research Institute of urology and Interventional Radiology – branch of the National Medical Research Centre of Radiology of Ministry of health of Russian Federation, e-mail: konfandrology@rambler.ru; ORCID: 000-0001-7193-7313

Шеховцов С.Ю. – д.м.н., заведующий кафедрой урологии, андрологии и онкоурологии ФДПО ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, e-mail: Shehoff@mail.ru

Shekhovtsov S.Yu. – Dr. Sc., Head of the Department of Urology, Andrology and Oncourology of Russian National Research Medical University named after N.I. Pirogov of the Ministry of Health of Russian Federation, e-mail: Shehoff@mail.ru

Бутов А.О. – аспирант кафедры урологии, андрологии и онкоурологии ФДПО ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, e-mail: al\_vasenov@mail.ru

Butov A.O. – Postgraduate Student, Department of Urology, Andrology and Oncourology of Russian National Research Medical University named after N.I. Pirogov of the Ministry of Health Russian Federation, e-mail: al\_vasenov@mail.ru

Кастрикин Ю.В. – аспирант кафедры урологии, андрологии и онкоурологии ФДПО ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, e-mail – yurii\_kn@mail.ru

Kastrikin Yu.V. – Postgraduate Student, Department of Urology, Andrology and Oncourology of Russian National Research Medical University named after N.I. Pirogov of the Ministry of Health of Russian Federation, e-mail – yurii\_kn@mail.ru

Коздоба А.С. – к.м.н., доцент кафедры урологии, андрологии и онкоурологии ФДПО ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, e-mail – akozdoba@mail.ru

Kozdoba A.S. – PhDs, Associate Professor of the Department of Urology, Andrology and Oncourology, of Russian National Research Medical University named after N.I. Pirogov of the Ministry of Health of Russia e-mail – akozdoba@mail.ru

Гараев Турал Ильяс оглы – клинический ординатор НИИ урологии и интервенционной радиологии – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, e-mail: dr.turalqarayev@mail.ru

Garayev T.I. – clinical intern of N. Lopatkin Research Institute of urology and Interventional Radiology – branch of the National Medical Research Centre of Radiology of Ministry of health of Russian Federation, e-mail: dr.turalqarayev@mail.ru

Варикоцеле является одним из самых распространенных заболеваний у мужчин репродуктивного возраста, а также причиной мужского бесплодия. По различным данным распространенность варикозного расширения вен мошонки колеблется от 2 до 70% в различных возрастных группах. Так, у мальчиков школьного возраста частота встречаемости варикоцеле составляет от 2 до 10%, у мужчин призывного возраста – от 2,5 до 20% [1]. М.В. Корякин и соавт. проанализировали частоту встречаемости варикоцеле у мужчин в возрасте от 50 до 79 лет и выявили варикоцеле в 77,3% случаев [2]. Наиболее масштабной и интересной является работа U. Levinger и соавт., по их данным распространенность варикоцеле увеличивается с возрастом. Они продемонстрировали, что распространенность варикоцеле увеличивается примерно на 10% за каждые 10 лет жизни, достигая 75% к 80 годам [3-6].

Несмотря на большую распространенность варикоцеле, его влияние

на функционирование мужской репродуктивной системы до сих пор является предметом дискуссий.

Традиционно варикоцеле связывают с мужским бесплодием ввиду его негативного влияния на функцию клеток Сертоли, однако, имеющиеся данные указывают на то, что это заболевание также угнетает функцию клеток Лейдига, тем самым нарушая выработку тестостерона [7].

В течение последних лет различными авторами проводились отдельные исследования о влиянии варикоцеле на уровень тестостерона. Наиболее интересным на сегодняшний день является работа, выполненная A. Dabaja и соавт. Они изучили результаты 15 исследований, проводившихся в период с 1995 по 2014 гг. Увеличение уровня тестостерона в результате варикоцелэктомии было отмечено во всех исследованиях, при этом в 10 из 15 различие было статистически достоверным. Стоит отметить, что в 5 исследованиях, где различия не были статистически достоверными, уровень тестостерона в

крови до и после операции был в норме (более 3,5 нг/мл) [8].

X. Chen и соавт. провели мета-анализ, в который вошли 8 исследований. В 7 исследованиях было продемонстрировано статистически достоверное увеличение уровня тестостерона в результате варикоцелэктомии. Авторы отмечают, что максимальное улучшение было зафиксировано у пациентов с дефицитом тестостерона и инфертильными состояниями [9].

Y.Gat и соавт. проанализировали изменение уровня тестостерона у 83 инфертильных пациентов с варикоцеле, которым была выполнена селективная эмболизация внутренней сперматической вены. После операции было зафиксировано увеличение уровней общего и свободного тестостерона. Следует отметить, что дооперационный уровень тестостерона был в норме у 62% пациентов. Увеличение уровня тестостерона в результате операции было отмечено у 95% пациентов [10].

Наиболее масштабным сравнительным исследованием является ра-



бота P. Whelan и L. Levine. Ими были проанализированы 28 исследований, посвященных изучению влияния варикоцеле на уровень тестостерона. Была проведена оценка эффективности варикоцелэктомии у инфертильных пациентов с дефицитом тестостерона или его уровнем на нижней границе нормы, у пациентов средних лет, у фертильных пациентов с низким уровнем тестостерона, у пациентов с субклиническим варикоцеле [11]. Оценка изменений гормонального профиля и параметров спермограммы у инфертильных пациентов проводилась в четырех исследованиях. У этих пациентов был отмечен статистически достоверный подъем уровня общего тестостерона, а также улучшение параметров спермограммы после операции.

Изменение гормонального профиля и параметров спермограммы у пациентов средних лет оценивалось в двух исследованиях. В первом исследовании, проведенном B. Reşorlu и соавт., приняли участие 96 пациентов в возрасте от 18 до 48 лет. В результате выполненной микрохирургической варикоцелэктомии было продемонстрировано улучшение параметров спермограммы во всех группах пациентов. При изучении гормонального профиля статистически достоверных различий обнаружено не было, однако отмечалась тенденция к увеличению уровня общего тестостерона и снижению лютеинизирующего и фолликулостимулирующего гормонов [12]. Во втором исследовании, проведенном W. Hsiao и соавт., приняли участие 272 пациента. В зависимости от возраста они были поделены на три группы: до 30 лет, 31-39 лет, старше 39 лет. Улучшение параметров спермограммы было отмечено во всех группах. Повышение уровня общего тестостерона после операции также было отмечено во всех группах, при этом максимальное увеличение отмечалось у пациентов с уровнем тестостерона 4 нг/мл и ниже [13].

При оценке эффективности варикоцелэктомии у фертильных паци-

ентов наиболее информативным было исследование P. Rodriguez и соавт. В исследование были включены 202 пациента. У 76% пациентов показанием к варикоцелэктомии являлась хроническая тестикулярная боль. У остальных пациентов варикоцеле было обнаружено в ходе физического осмотра, однако проблем с фертильностью констатировано не было. В результате выполненной варикоцелэктомии через 6 месяцев было отмечено увеличение количества сперматозоидов у пациентов с нормальным дооперационным количеством сперматозоидов или легкой олигозооспермией. У пациентов с выраженной дооперационной олигозооспермией статистически достоверного улучшения не наблюдалось. Значительное улучшение подвижности было отмечено у всех пациентов. Изменения процента морфологически нормальных форм сперматозоидов отмечено не было [14].

Результаты варикоцелэктомии у пациентов с субклиническим варикоцеле оценивались в трех исследованиях. Y.Q. Zheng и соавт. в своем исследовании не обнаружили статистически достоверных изменений параметров спермограммы, в то время как F.F. Pasqualotto и соавт. и U. Cantoro и соавт. отметили статистически достоверное улучшение показателей спермограммы и снижение уровня фолликулостимулирующего гормона [15-17,11]

R.P. Hayden и C. Tanrikut сравнили результаты варикоцелэктомии более, чем 18 исследований. В большинстве случаев было отмечено статистически достоверное увеличение уровня тестостерона. Также авторы обратили внимание, что в тех исследованиях, где увеличение уровня тестостерона после операции было незначительным и статистически недостоверным, дооперационный уровень тестостерона был в норме (свыше 400 нг/дл) [18].

Проведенные исследования косвенно или прямо указывают на то, что варикоцеле угнетает функцию клеток Лейдига и тем самым оказы-

вает негативное влияние на выработку тестостерона [4,14,19].

В вопросе патофизиологического влияния варикоцеле на функцию клеток Лейдига первоначально было сделано предположение, что реакция клеток Лейдига аналогична реакции клеток Сертоли в ответ на гипоксию, гипертермию и оксидативный стресс, которые могут быть последствием нарушения оттока венозной крови. Некоторые исследователи даже предположили, что нарушение выработки тестостерона является первопричиной последующего угнетения сперматогенеза [20-24]. Позднее были представлены данные, указывающие на то, что дисфункция клеток Лейдига и нарушение сперматогенеза являются независимыми процессами, имеющими общие первопричины [25-29]. В ходе дальнейших исследований, проведенных на животных, было установлено, что нарушение функции клеток Лейдига при варикоцеле возникает в результате многих факторов: повышения интракапиллярного давления, увеличения продукции активных форм кислорода, нарушения функции рецепторов. В 2013 году эти данные были подтверждены и у людей [18,30].

Некоторые исследования указывают на незначительное снижение уровня фолликулостимулирующего гормона (ФСГ) и повышение уровня ингибина В после варикоцелэктомии [10,31].

Существуют отдельные исследования, демонстрирующие негативное влияние варикоцеле на развитие яичек и снижение уровня тестостерона у мальчиков подросткового возраста, указывающие на необходимость раннего лечения данной патологии с целью предотвращения последующих проблем с фертильностью и наступлением отцовства [4,32-36].

Ряд исследований, проведенных различными авторами в последние годы, демонстрирует, что у инфертильных пациентов с варикоцеле зачастую выявляется дефицит тестостерона и отмечается ухудшение

эректильной функции. Микрохирургическая варикоцелэктомия оказывает положительное влияние не только на увеличение уровня тестостерона, но и на улучшение эректильной функции [4,37,38].

Большое количество проведенных исследований указывают на положительный эффект от выполненной варикоцелэктомии у пациентов с олигоастенозооспермией. Через 6-12 месяцев после выполнения операции наблюдается улучшение параметров эякулята – концентрации и подвижности сперматозоидов [39-41].

В вопросе влияния варикоцеле на морфологию сперматозоидов данные разнятся. Одни исследования демонстрируют значительное улучшение данного параметра [42], в то время как другие указывают на то, что варикоцелэктомия не всегда эффективна и пациент должен быть осведомлен о возможном результате лечения [43].

K. Ni и соавт. продемонстрировали, что развитие астенозооспермии и олигозооспермии у пациентов с клиническим варикоцеле часто сопряжено с повышенной фрагментацией ДНК и оксидативным стрессом. Микрохирургическая варикоцелэктомия у таких пациентов приводит к улучшению параметров спермограммы, снижению процента фрагментации ДНК и позволяет устранить оксидативный стресс. Кроме того, было отмечено, что у пациентов с нормозооспермией и клиническим варикоцеле также отмечается повышение процента фрагментации ДНК и наличие оксидативного стресса. Авторы также отметили, что частота наступлений спонтанных беременностей у партнеров пациентов с меньшим процентом фрагментации ДНК была выше, чем у партнеров пациентов с высоким процентом фрагментации ДНК [44].

H. Fu и соавт. в своем исследовании выявили положительную корреляцию между оксидативным стрессом, процентом фрагментации ДНК и параметрами спермограммы у инфертильных пациентов с варикоцеле [45].

Результаты работы, проведенной S.A. Abdelbaki и соавт., согласуются с вышеупомянутыми данными. Целью исследования было изучение влияния фрагментации ДНК сперматозоидов и оксидативного стресса на результаты варикоцелэктомии у инфертильных пациентов. Авторами была выявлена положительная корреляция между степенью варикоцеле, длительностью бесплодия, уровнем активных форм кислорода (АФК) и процентом фрагментации ДНК сперматозоидов. В результате варикоцелэктомии было отмечено статистически достоверное улучшение параметров спермограммы, уменьшение процента фрагментации ДНК и снижение АФК в сперме [46].

Таким образом, существующие данные позволяют сделать вывод, что в большом количестве случаев пациенты с варикоцеле нуждаются в оперативном лечении, однако, какому виду хирургии стоит отдать предпочтение?

В отношении данного вопроса существует ряд исследований.

P. Whelan и L. Levine изучили влияние селективной эмболизации яичковой вены и микрохирургической варикоцелэктомии на уровень тестостерона. Повышение уровня тестостерона в результате эмболизации яичковой вены было отмечено только при низком исходном уровне этого показателя, из чего авторы сделали вывод, что микрохирургическая варикоцелэктомия является наиболее предпочтительным и эффективным методом оперативного лечения таких пациентов. В тех исследованиях селективной эмболизации, где статистически достоверного увеличения уровня тестостерона отмечено не было, его дооперационные значения были выше нормы [11].

P. Bryniarski и соавт. сравнили эффективность лапароскопической и микрохирургической варикоцелэктомии у инфертильных пациентов. В ходе исследования авторы не обнаружили существенных послеоперационных различий у сравниваемых групп пациентов. Авторы отметили улучшение параметров спермограм-

мы, гормонального профиля и эректильной функции у пациентов обеих групп [47].

C.И. Гамидов и соавт. в своем исследовании также отметили, что микрохирургическая варикоцелэктомия является наиболее эффективным методом лечения варикоцеле на сегодняшний день [48].

Также интересные данные были представлены группой исследователей под руководством профессора N. Sofkitis в рамках 33-го конгресса Европейской Ассоциации Урологов в 2018 г. Было показано, что результаты процедуры интрацитоплазматической инъекции сперматозоида (ИКСИ) после проведенного хирургического лечения в объеме микрохирургической варикоцелэктомии мужчин с варикоцеле демонстрируют лучшие показатели развития эмбрионов и их качество [49].

Наиболее интересным является мета-анализ, проведенный O.И. Аполихиным и соавт. В исследование были включены 36 исследований, которые в свою очередь были поделены на группы в зависимости от методики оперативного лечения. В результате было продемонстрировано, что процент наступления спонтанных беременностей был наиболее высоким именно в группе пациентов, которым была выполнена микрохирургическая варикоцелэктомия. Наименьший процент осложнений был также в группе пациентов микрохирургической варикоцелэктомии. Кроме того, авторы отмечают, что выполнение микрохирургической варикоцелэктомии в сравнении с остальными методиками является наиболее выгодным с экономической точки зрения [50].

Таким образом, имеющиеся на сегодняшний день данные указывают на то, что варикоцеле занимает важное место в вопросе мужской фертильности. Несмотря на то, что патогенетическое и патофизиологическое влияние варикоцеле на мужскую репродуктивную систему до конца не изучено, проведенные исследования демонстрируют, что оно угнетает сперматогенез, оказывает отрицательное влияние на гормо-

нальный профиль, и, как следствие ухудшает эректильную функцию. Выполнение варикоцелэктомии приводит к улучшению параметров спермограммы, нормализации гормонального профиля и улучшению качества эректильной функции. Ряд

исследований показывает, что выполнение варикоцелэктомии эффективно не только у молодых пациентов, но и у мужчин средних лет. В вопросе выбора метода хирургического лечения на сегодняшний день предпочтение отдается микрохирур-

гической субингвинальной варикоцелэктомии. Проведенные сравнительные исследования указывают на то, что данный метод является эффективным, имеет небольшой процент осложнений и является экономически выгодным. ■

**Ключевые слова:** варикоцеле; тестостерон; гормональный профиль; сперматогенез; репродуктивная система мужчины; микрохирургическая варикоцелэктомия.

**Key words:** varicocele; testosterone; hormonal profile; spermatogenesis; the reproductive system of a man; microsurgical varicocelectomy.

#### Резюме:

Варикоцеле является одним из самых распространенных заболеваний у мужчин репродуктивного возраста, а также причиной мужского бесплодия. Изучению варикоцеле посвящено большое количество трудов, однако его влияние на функционирование мужской репродуктивной системы до сих пор является предметом дискуссий. Существуют как единичные исследования, так и более масштабные сравнительные работы, посвященные оценке влияния варикоцеле на гормональный фон и репродуктивную систему мужчины. Большая часть этих исследований демонстрирует негативное влияние варикоцеле на развитие мужчины, гормональный профиль и возможность отцовства. Обращает на себя внимание тот факт, что у пациентов с дооперационно нормальным гормональным профилем статистически значимого изменения гормонального фона не наблюдалось, однако была выявлена тенденция к увеличению уровня тестостерона. Также отмечалось статистически достоверное улучшение параметров спермограммы. Таким образом, варикоцеле оказывает негативное влияние на гормональный фон и репродуктивную систему мужчины.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

#### Summary:

#### Influence of varicocele on the hormonal background and the reproductive system of men

E.A. Efremov, S.U. Shekhovtsov, A.O. Butov, Yu.V. Kastrikin, A.S. Kozdoba, T.I. Garaev

Varicocele is one of the most common diseases in men of reproductive age, and also the cause of male infertility. A lot of work has been devoted to the study of varicocele, but its impact on the functioning of the male reproductive system is still a subject of debate. There are both single studies and larger comparative studies devoted to the evaluation of the effect of varicocele on the hormonal background and reproductive system of a man. Most of these studies demonstrate the negative impact of varicocele on male development, the hormonal profile and the possibility of paternity. Attention is drawn to the fact that patients with a preoperatively normal hormonal profile did not have a statistically significant change in the hormonal background, but a tendency to increase testosterone levels was revealed. There was also a statistically significant improvement in spermogram parameters. Thus, varicocele has a negative impact on the hormonal background and the reproductive system of men.

Authors declare lack of the possible conflicts of interests.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Глыбочко П.В., Аляев Ю.Г., Урология: учебник – 3е изд. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2014. С. 516.
2. Корякин М.В., Зубарев А.Р., Акоюн А.С. Варикоцеле у пожилых мужчин: частота встречаемости, последствия, риск развития доброкачественной гиперплазии простаты. *Андрология и генитальная хирургия* 2001;(3): 85-86.
3. Levinger U, Gornish M, Gat Y, Bachar GN. Is varicocele prevalence increasing with age? *Andrologia* 2007;39(3):77-80
4. Гамидов С.И., Овчинников Р.И., Попова А.Ю., Щербаков Д.В., Ижбаев С.Х. Влияние микрохирургической варикоцелэктомии на сексуальную функцию мужчин с бесплодием. *Вестник урологии* 2015;(1):3-14
5. Капто А.А. Клинические аспекты сосудистой анатомии у пациентов с варикоцеле (лекция). *Экспериментальная и клиническая урология* 2016;(2):70-79.
6. Андрология. Мужское здоровье и дисфункция репродуктивной системы: Пер. с англ. [Под ред. Э. Нишлага, Г.М. Бере]. ООО «Медицинское информационное агентство», 2005. С. 176
7. Li F, Yue H, Yamaguchi K, Belenky A, Bachar GN. Effect of surgical repair on testosterone production in infertile men with varicocele: a meta-analysis. *Int J Urol* 2012; 19(2):149-54. doi: 10.1093/humrep/deh443
8. Dabaja AA, Goldstein M. When is a varicocele repair indicated: the dilemma of hypogonadism and erectile dysfunction? *Asian J Androl* 2016;18(2): 213-216. doi: 10.4103/1008-682X.169560
9. Chen X, Yang D, Lin G, Bao J, Wang J, Tan W. Efficacy of varicocelectomy in the treatment of hypogonadism in subfertile males with clinical varicocele: A meta-analysis. *Andrologia* 2017;49(10). doi: 10.1111/and.12778
10. Gat Y, Gornish M, Belenky A, Bachar GN. Elevation of serum testosterone and free testosterone after embolization of the internal spermatic vein for the treatment of varicocele in infertile men. *Human Reproduction* 2004;19(10): 2303-2306, <https://doi.org/10.1093/humrep/deh443>
11. Whelan P, Levine L. Effects of varicocelectomy on serum testosterone. *Transl Androl Urol* 2016;5(6):866-876. doi: 10.21037/tau.2016.08.06
12. Reşorlu B, Kara C, Sahin E, Unsal A. The significance of age on success of surgery for patients with varicocele. *Int Urol Nephrol* 2010;42(2):351-356. doi: 10.1007/s11255-009-9589-y.
13. Hsiao W, Rosoff JS, Pale JR, Greenwood EA, Goldstein M. Older age is associated with similar improvements in semen parameters and testosterone after subinguinal microsurgical varicocelectomy. *J Urol* 2011;185(2):620-5. doi: 10.1016/j.juro.2010.09.114.
14. Rodriguez Peña M, Alescio L, Russell A, Lourenco da Cunha J, Alzu G, Bardoneschi E. Predictors of improved seminal parameters and fertility after varicocele repair in young adults. *Andrologia* 2009;41(5):277-81. doi: 10.1111/j.1439-0272.2009.00919.x.
15. Pasqualotto FF, Lucon AM, de Góes PM, Sobreiro BP, Hallak J, Pasqualotto EB, et

## ЛИТЕРАТУРА

- al. Is it worthwhile to operate on subclinical right varicocele in patients with grade II-III varicocele in the left testicle? *J Assist Reprod Genet* 2005;22:227-31
16. Zheng YQ, Gao X, Li ZJ, Yu YL, Zhang ZG, Li W. Efficacy of bilateral and left varicocelectomy in infertile men with left clinical and right subclinical varicoceles: a comparative study. *Urology* 2009;73(6):1236-40. doi: 10.1016/j.urology.2008.11.050.
17. Cantoro U, Polito M, Muzzonigro G. Reassessing the role of subclinical varicocele in infertile men with impaired semen quality: a prospective study. *Urology* 2015;85(4):826-30. doi: 10.1016/j.urology.2015.01.015.
18. Hayden RP, Tanrikut C. Testosterone and varicocele. *Urol Clin North Am* 2016;43(2):223-32. doi: 10.1016/j.ucl.2016.01.009.
19. Hsiao W, Rosoff JS, Pale JR, Powell JL, Goldstein M. Varicocelectomy is associated with increases in serum testosterone independent of clinical grade. *Urology* 2013 Jun;81(6):1213-7. doi: 10.1016/j.urology.2013.01.060.
20. Weiss DB, Rodrigues-Rigau L, Smith KD, Grotjan EH Jr, Steinberger E. Leydig cell density and function and their relation to gonadotropins in infertile oligospermic men with varicocele. *Isr J Med Sci* 1979;15(7):556-63
21. Rodriguez-Rigau LJ, Weiss DB, Zukerman Z, Grotjan HE, Smith KD, Steinberger E. A possible mechanism for the detrimental effect of varicocele on testicular function in man. *Fertil Steril* 1978;30(5):577-85
22. Shabana W, Teleb M, Dawod T, Elsayed E, Desoky E, Shahin A, et al. Predictors of improvement in semen parameters after varicocelectomy for male subfertility: a prospective study. *Can Urol Assoc J* 2015;9(9-10):E579-82. doi: 10.5489/cuaj.2808.
23. Hudson RW, Perez-Marrero RA, Crawford VA, McKay DE. Hormonal parameters of men with varicoceles before and after varicocelectomy. *Fertil Steril* 1985; 43(6):905-10
24. Sweeney TE, Rozum JS, Gore RW. Alteration of testicular microvascular pressures during venous pressure elevation. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 1995;269(1):H37-4
25. Pasqualini T, Chemes H, Coco R, Domené H, Campo S, Nicolau G, et al. Testicular function in varicocele. *Int J Androl* 1980;3(6):679-91.
26. Pirke KM, Vogt HJ, Sintermann R, Spyra B. Testosterone in peripheral plasma, spermatic vein and in testicular tissue under basal conditions and after HCG-stimulation in patients with varicocele. *Andrologia* 1983;15(6):637-41
27. Shiraishi K, Takihara H, Matsuyama H. Elevated scrotal temperature, but not varicocele grade, reflects testicular oxidative stress-mediated apoptosis. *World J Urol* 2010;28:359-64.
28. Diemer T, Allen JA, Hales KH, Hales DB. Reactive oxygen disrupts mitochondria in MA-10 tumor Leydig cells and inhibits steroidogenic acute regulatory (StAR) protein and steroidogenesis. *Endocrinology* 2003; 144(7):2882-91. doi: 10.1210/en.2002-0090
29. Stocco DM, Wells J, Clark BJ. The effects of hydrogen peroxide on steroidogenesis in mouse Leydig tumor cells. *Endocrinology* 1993;133(6): 2827-32.
30. Zalata AA, Mokhtar N, Badawy Ael-N, Othman G, Alghobary M, Mostafa T. Androgen receptor expression relationship with semen variables in infertile men with varicocele. *J Urol* 2013; 189(6):2243-7. doi: 10.1016/j.juro.2012.11.112
31. Селиванов Т.О. Клинико-лабораторные критерии фертильности при варикоцеле: Автореферат дисс. ...канд. мед. наук. М.: 2008. 23 с.
32. Pfeiffer D, Berger J, Schoop C, Tauber R. Varicocele and pubertal testicular growth. *Urologe A*. 2008;47(1):59-64.
33. Wu AK, Walsh TJ, Phonsombat S, Croughan MS, Turek PJ. Bilateral but not unilateral testicular hypotrophy predicts for severe impairment of semen quality in men with varicocele undergoing infertility evaluation. *Urology* 2008;71(6): 1114-8. doi: 10.1016/j.urology.2007.12.074.
34. Xue J, Yang JF, Yan J, Jiang XZ, He LY, Wu T, Guo JH. Abnormalities of the testes and semen parameters in clinical varicocele. *Nan Fang Yi Ke Da Xue Xue Bao* 2012;32(4):439-42
35. Çayan S, Bozlu M, Akbay E. Update on the novel management and future paternity situation in adolescents with varicocele. *Turk J Urol* 2017;43(3):241-246. doi: 10.5152/tud.2017.01033.
36. Locke JA, Noparast M, Afshar K. Treatment of varicocele in children and adolescents: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Pediatr Urol* 2017;13(5):437-445. doi: 10.1016/j.jpuro.2017.07.008.
37. Zohdy W, Ghazi S, Arafa M. Impact of varicocelectomy on gonadal and erectile functions in men with hypogonadism and infertility. *J Sex Med* 2011; 8(3):885- 93. doi: 10.1111/j.1743-6109.2010.01974.x
38. Najari BB, Introna L, Paduch DA Improvements in patient-reported sexual function after microsurgical varicocelectomy. *Urology* 2017 Dec;110:104-109. doi: 10.1016/j.urology.2016.04.044
39. Anyadike CC, Ekeke ON, Eke N. Effect of varicocelectomy on seminal fluid parameters. *J West Afr Coll Surg* 2016;6(3):123-137.
40. Abdelrahman SS, Eassa BI. Outcome of loupe-assisted sub-inguinal varicocelectomy in infertile men. *Nephrourol Mon* 2012;4(3):535-40. doi: 10.5812/numonthly.1623
41. Gupta C, Chinchole A, Shah R, Pathak H, Talreja D, Kayal A. Microscopic varicocelectomy as a treatment option for patients with severe oligospermia. *Investig Clin Urol* 2018;59(3):182-186. doi: 10.4111/icu.2018.59.3.182
42. Cakan M, Bakirtas H, Aldemir M, Demirel F, Altug U. Results of varicocelectomy in patients with isolated teratozoospermia. *Urol Int* 2008;80(2):172-6. doi: 10.1159/000112609
43. Choe JH, Seo JT. Is varicocelectomy useful for subfertile men with isolated teratozoospermia? *Urology* 2015;86(6):1123-8. doi: 10.1016/j.urology.2015.08.014.
44. Ni K, Steger K, Yang H, Wang H, Hu K, Zhang T, et al. A comprehensive investigation of sperm DNA damage and oxidative stress injury in infertile patients with subclinical, normozoospermic, and astheno/oligozoospermic clinical varicocele. *Andrology* 2016;4(5):816-24. doi: 10.1111/andr.12210
45. Fu H, Song WK, Ling XH, Gao CF, Chen ZY, Zhang J, Jiang FN Correlation of oxidative stress with sperm DNA integrity and semen parameters in infertile men with varicocele. *Zhonghua Nan Ke Xue* 2016;22(6):530-533
46. Abdelbaki SA, Sabry JH, Al-Adl AM, Sabry HH. The impact of coexisting sperm DNA fragmentation and seminal oxidative stress on the outcome of varicocelectomy in infertile patients: A prospective controlled study. *Arab J Urol* 2017;15(2):131-139. doi: 10.1016/j.aju.2017.03.002
47. Bryniarski P, Taborowski P, Rajwa P, Kaletka Z, Zyczkowski M, Paradysz A. The comparison of laparoscopic and microsurgical varicocelectomy in infertile men with varicocele on paternity rate 12 months after surgery: a prospective randomized controlled trial. *Andrology* 2017;5(3):445-450. doi: 10.1111/andr.12343.
48. Гамидов С.И., Овчинников Р.И., Попова А.Ю., Щербakov Д.В., Тхагапsoева Р.А., Ижбаев С.Х. Тактика ведения бесплодных мужчин при варикоцеле: сравнительный анализ различных методов лечения. *Акушерство и гинекология* 2013;(2):77-83
49. Коршунов М.Н. 33-й Конгресс Европейской Ассоциации урологов 2018. Обзор выступлений по теме «Мужское бесплодие». *Дайджест урологии*. 2018;(3):71.
50. Аполихин О.И., Ефремов Е.А., Шеховцов С.Ю., Кастрикин Ю.В. Сравнительный анализ методов хирургического лечения варикоцеле. *Креативная хирургия и онкология* 2017;7(4):21-26

## REFERENCES (1, 2, 4-6, 31, 48-50)

1. Glybochko P.V., Alyaev Yu.G., Urology: textbook. 3rd ed, revised and additional. Moscow: GEOTAR-Media, 2014. 516 p. (In Russian)
2. Koryakin M.V., Zubarev A.R., Akopyan A.C. Varikotsele u pozilykh muzhchin: chas-tota vstrechayemosti. posledstviya. risk razvitiya dobrokachestvennoy giperplazii prostaty. [Varicocele in older men: frequency of occurrence, consequences, risk of developing benign prostatic hyperplasia]. *Andrologiya i genitalnaya khirurgiya* 2001;(3): 85-86. (In Russian)
4. Gamidov S.I., Ovchinnikov R.I., Popova A.Yu., Shcherbakov D.V. Izhbayev S.Kh. Vliyaniye mikrokhirurgicheskoy varikotselektomii na seksualnyuyu funktsiyu muzhchin s besplodiyem. [The effect of microsurgical varicocelectomy on the sexual function of men with infertility]. *Vestnik urologii* 2015;(1):3-14. (In Russian)
5. Kapto A.A. Klinicheskiye aspekty sosudistoy anatomii u patsiyentov s varikotsele (lektsiya). [Clinical aspects of vascular anatomy in patients with varicocele (lecture)]. *Ekspierimentalnaya i klinicheskaya urologiya* 2016;(2):70-79. (In Russian)
6. Andrologiya. Muzhskoye zdorovye i disfunktsiya reprodukivnoy sistemy: Per. s angl. [Editors E. Nishlaga. G.M. Bere]. OOO «Meditsinskoye informatsionnoye agentstvo». 2005. P. 176 (In Russian)
31. Selivanov T.O. Kliniko-laboratornyye kriterii fertillnosti pri varikotsele: Cand. med. Sci [thesis]. M.: 2008. 23 c. (In Russian)
48. Gamidov S.I., Ovchinnikov R.I., Popova A.Yu., Shcherbakov D.V., Tkhagapsoyeva R.A., Izhbayev S.Kh. Taktika vedeniya besplodnykh muzhchin pri varikotsele: sravnitel'nyy analiz razlichnykh metodov lecheniya. [Management tactics for infertile males with varicocele: comparative analysis of different treatment options]. *Akusherstvo i ginekologiya* 2013;(2):77-83. (In Russian)
49. Korshunov M.N. 33-y Kongress Evropeyskoy Assotsiatsii urologov 2018. Obzor vystupleniy po teme «Muzhskoye besplodiye». *Daydzhest urologii*. 2018;(3):71. (In Russian)
50. Apolikhin O.I., Efremov E.A., Shekhovtsov S.Yu., Kastrikin Yu.V. Sravnitel'nyy analiz metodov khirurgicheskogo lecheniya varikotsele. [Comparative analysis of the surgical treatment of varicocele]. *Kreativnaya khirurgiya i onkologiya* 2017;7(4):21-26. (In Russian)



**МИРАКСАНТ® – современный комплекс с уникальным составом необходимых натуральных компонентов, курсовой прием которого, эффективно и безопасно помогает решить 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

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

***«Результаты проведенного исследования, позволяют рекомендовать биологически активный комплекс «Мираксант»® в комплексной терапии пациентов с идиопатическим бесплодием, особенно с олигоастенозооспермией»***

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

Экспериментальная и клиническая урология. 2018. №1. Опыт применения комплексного препарата «Мираксант» у мужчин с идиопатическим бесплодием в условиях реальной клинической практики.



Свидетельство о государственной регистрации № RU.77.99.11.003.E.001874.05.18 от 04.05.2018

БАД НЕ ЯВЛЯЕТСЯ ЛЕКАРСТВЕННЫМ СРЕДСТВОМ

# Экстренная урологическая помощь при травме мошонки и яичка (результаты ретроспективного анализа)

С.К. Яровой<sup>1,2</sup>, Р.А. Хромов<sup>2</sup>

<sup>1</sup> НИИ урологии и интервенционной радиологии – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России

<sup>2</sup> ГБУЗ ГКБ им. Д.Д. Плетнева Департамента здравоохранения г. Москвы

## Сведения об авторах:

Яровой С.К. – д.м.н., ведущий научный сотрудник, врач-клинический фармаколог НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина – филиал ФГБУ НМИЦ радиологии Минздрава России, ГБУЗ городской клинической больницы им. Д.Д. Плетнева департамента здравоохранения г. Москвы, e-mail: yarovoy.sk@yandex.ru

Yarovoy S.K. – Dr.Sc., N. Lopatkin Research Institute of urology and Interventional Radiology – branch of the National Medical Research Centre of Radiology of Ministry of health of Russian Federation; Pletnev's municipal clinical hospital of the dept. of health service, Moscow e-mail: yarovoy.sk@yandex.ru

Хромов Р.А. – врач-уролог 1 урологического отделения ГБУЗ городской клинической больницы им. Д.Д. Плетнева Департамента здравоохранения г. Москвы, руководитель urgentной андрологической службы по г. Москва, e-mail: dr.r.khromov@gmail.com

Khromov R.A. – urologist of Pletnev's municipal clinical hospital of the dept. of health service, Moscow, e-mail: dr.r.khromov@gmail.com

**Н**есмотря на очевидную социальную значимость, проблеме лечения травмы мошонки и яичка до последнего времени уделялось недостаточно внимания. В связи со сравнительной редкостью таких пациентов, практикующие врачи-урологи не всегда имеют подготовку, достаточную для оказания адекватной медицинской помощи этой специфической категории больных. В связи с этим результаты лечения травм яичка зачастую оказываются неудовлетворительными.

Основная часть научных публикаций, посвященных травме мошонки и яичка, представляет собой рекомендации урологических или травматологических врачебных сообществ. Рекомендации эти в большинстве случаев носят общий характер. В Национальном руководстве по урологии указывается на целесообразность максимально активной хирургической тактики в кратчайшие сроки после повреждения яичка. Указана первичная хирургическая обработка и, по возможности, первичное ушивание дефекта белочной оболочки яичка. Однако показания к первичной орхэктомии особо не оговорены [1]. В действующих Российских клинических рекомендациях по урологии травма гениталий не рассматривается совсем [2].

Европейская урологическая ассоциация вопросы оперативного лечения травмы органов мошонки также рассмотрела лишь в общем виде. Основная рекомендация сводится к максимально бережному отношению к поврежденному яичку, то есть в целом согласуется с мнением Российского общества урологов [3].

Американской травматологической ассоциацией предложен более детально проработанный алгоритм лечения травмы яичка в зависимости от объема и вида поражения. Достоинством изучаемого документа является определенность показаний к первичной орхэктомии – полное разможнение яичка либо отрыв его от семенного канатика. Однако в отношении ревизии яичка при его ушибе однозначности уже меньше [4]. Основным критерий, определяющий целесообразность оперативного вмешательства, представляется несколько экзотичным – соотношение объема гематоцеле и контрлатерального (нетравмированного) яичка [4,5].

В г. Москве ситуация с экстренной специализированной помощью мужчинам, страдающим острыми заболеваниями и травмами половых органов, несколько улучшилась после учреждения в 2008 г. urgentной андрологической службы [6]. Тем не менее, практически полное отсутствие нормативной документации и

достаточно слабое освещение данной проблемы в научной литературе приводит к хаотичности назначений, расширению показаний к орхэктомии, что негативно отражается на качестве медицинской помощи этим пациентам.

## ОЦЕНКА ОСЛОЖНЕНИЙ И ИСХОДОВ ТРАВМЫ ОРГАНОВ МОШОНКИ

При травме яичка имеется три варианта исхода:

- благоприятный исход – сохранность органа,
- утрата органа – орхэктомия,
- утрата функциональности органа – посттравматический склероз яичка. Очевидно, что последние два исхода являются неблагоприятными. В конечном итоге все можно свести к двум вариантам исхода – положительному и отрицательному.

Однако для оценки эффективности оперативных методов прямой подход представляется не вполне адекватным. Целесообразно на основании статистики оценивать исходы лишь органосохраняющих операций на яичке. Основная цель оперативного лечения – по возможности сохранить травмированный орган, поэтому органосохраняющие операции должны выполняться приоритетно, может быть даже с некоторой тенденцией к расширению показаний.

При вышеуказанных ограничениях число возможных исходов хирургического лечения травм органов мошонки остается прежним – благоприятный исход, посттравматический склероз яичка и утрата органа. Но показанием к орхэктомии после органосохраняющей операции может быть только гнойно-деструктивный орхит. Склероз яичка может развиваться в отдаленном периоде травмы без клинически выраженного эпизода активного орхита, но может также оказаться и следствием орхита, причем как инфекционного, так и неинфекционного.

Орхит у пациентов, перенесших травму яичка, также имеет три принципиально разных варианта течения с разным патогенезом и значительными отличиями в клинической картине. Воспаление является реакцией организма на повреждение, причем механизм нанесения повреждения может быть любым – механическим, токсическим, инфекционным и т.д. [7]. Исходя из этого определения, травмированный орган всегда несет в себе элементы воспалительной реакции, однако активность этого асептического воспаления может варьировать в очень широких пределах.

У отдельных пациентов асептическая воспалительная реакция на травму бывает выражена значительно, и мы видим клиническую картину острого орхита в которой доминирует местная симптоматика – отек поврежденного яичка, гиперемия кожи мошонки, болевой синдром, причем нередко весьма интенсивный. Однако при асептическом посттравматическом орхите симптомы общей интоксикации выражены слабо, а иногда и совсем отсутствуют. Кроме того, для асептического посттравматического орхита не характерен переход в гнойно-деструктивную фазу. При естественном течении заболевания происходит постепенное снижение активности воспалительного процесса с исходом в выздоровление или фиброз, или присоединение вторичной инфекции с высоким риском формирования гнойно-деструктивных очагов.

Отсюда следует, что второй вариант острого орхита, осложняющего травму яичка, это инфекционный орхит. Он характеризуется яркой клинической картиной с момента манифестации заболевания, а также сопровождается симптомами общей интоксикации, характерной для острых инфекционно-воспалительных процессов. Именно инфекционный орхит является основной причиной орхэктомии после органосохраняющих операций на яичке.

Дифференцировать орхит инфекционный и неинфекционный имеет смысл лишь при одном, хотя и самом частом, виде травмы органов мошонки – ушибе яичка. В этой ситуации яичко сохраняет целостность, в ходе оперативного вмешательства эта целостность также не нарушается, так что возможность ятрогенного инфицирования органа ничтожна.

Теоретически возможно инфицирование послеоперационной раны, но встречается оно при ушибе яичка крайне редко (в нашем исследовании – 1 случай на 54 оперативных вмешательства по поводу ушиба яичка), и в изучаемой ситуации отнюдь не является эквивалентом инфекционного орхита.

Инфицирование ушибленного яичка возможно восходящим путем – через семявыносящий проток (для этого у пациента должны быть инфицированы семенные пузырьки) или гематогенным путем. В первом случае наиболее вероятным возбудителем выступает грамотрицательная палочка, характерная для инфекции мочевых путей. Во втором случае – *Enterococcus spp.*, который попадает в кровь посредством транслокации через неповрежденную стенку кишки в условиях сниженной иммунной защиты, что на фоне стрессового состояния вследствие травмы вполне возможно.

При нарушении целостности яичка или при открытой травме любой острый орхит целесообразно считать инфекционным. Однако воспаление послеоперационной раны

вовсе не означает обязательное наличие у пациента орхита, и наоборот орхит нередко развивается при спокойном состоянии раны по причине восходящего или гематогенного инфицирования.

Третий вариант посттравматического орхита связан с выработкой антиспермальных антител. То есть по патогенезу этот вариант является аутоиммунным. Теоретически возможно даже поражение контрлатерального яичка по типу «симпатического воспаления» (данный термин нами заимствован из офтальмологии, где проблема иммунного поражения контрлатерального глаза по отношению к травмированному разработана детально). Иммунный орхит должен быть первично хроническим и протекать прогредиентно с низкой активностью (без ярко выраженных обострений и ремиссий), неминуемо заканчиваясь склерозом пораженного органа. Но это лишь предположения, так как в виду редкости этой нозологии собственных наблюдений у нас нет, а литературные данные сильно ограничены.

Изолированный посттравматический эпидидимит (без орхита) практически не встречается, потому дополнительную группу пациентов выделять смысла не имеет [8].

Посттравматический склероз яичка является следствием тяжелых ультраструктурных повреждений паренхимы органа. Он формируется в течение 5-8 месяцев после перенесенной травмы. С точки зрения патологической анатомии посттравматический склероз органа расценивается как «выздоровление с дефектом» [7].

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведен ретроспективный анализ лечения 414 пациентов, получавших стационарную помощь по поводу травматического повреждения мошонки и ее органов в ГБУЗ ГКУБ№47 и ГБУЗ ГКБ им. Д.Д. Плетнева. Департамента здравоохранения г. Москвы, НИИ урологии и интервенционной радиологии

им. Н.А. Лопаткина – филиал ФГБУ НМИЦ радиологии Минздрава России за период 2008-2017 гг.

подавляющее большинство (>95%) этих пациентов были пролечены в рамках программы ургентной андрологической службы по г. Москве.

**Критерии включения:** в исследование были включены пациенты, обратившиеся за экстренной урологической помощью в вышеуказанные медицинские учреждения по поводу различных механических повреждений мошонки и ее органов: 204 пациента с ушибом яичка, 110 пациентов с разрывом яичка, 6 пациентов с разрывом яичка, 16 пациентов с открытой травмой яичка, 50 пациентов с изолированной тупой травмой мошонки и 28 пациентов с изолированным открытым повреждением мошонки.

**Критерии исключения:** немеханическая травма (термические и химические ожоги, отморожения, лучевая травма), изолированное повреждение придатка яичка, семенного канатика, а также сочетанная травма.

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

### РЕЗУЛЬТАТЫ ЛЕЧЕНИЯ УШИБА ЯИЧКА

Из 204 пациентов, поступивших в клинику с ушибом яичка, в экстренном порядке прооперировано 54 (26,5%) человека (рис. 1). Операции выполнялись в целом однотипные: ревизия травмированного яичка, эвакуация гематоцеле, хирургическая остановка кровотечения в случае его продолжения.



Рис. 1. Частота оперативных вмешательств и консервативного лечения при ушибе яичка

В группе оперированных пациентов сохранность органа без каких-либо послеоперационных осложнений отмечена у 39 (72,2%) пациентов. Асептический посттравматический орхит развился у 5 (9,3%) пациентов, при этом у 4 (7,4%) больных он прошел бесследно, у 1 (1,9%) в исходе орхита развился склероз органа. Инфекционный орхит в послеоперационном периоде имел место у 6 (11,2%) мужчин. У половины из них (5,6%) инфекционно-воспалительный процесс удалось подавить активной лекарственной терапией и сохранить орган. У 1 (1,9%) мужчины в исходе орхита развился склероз яичка, у 2 (3,7%) – пришлось выполнить орхэктомия. Посттравматический склероз яичка развился у 4 (7,4%) пациентов.

Суммарно благоприятный исход (орган удалось сохранить) был достигнут у 46 (85,2%) пациентов, прооперированных в экстренном порядке по поводу ушиба яичка, неблагоприятный исход (орган удален или склерозирован) отмечен у 8 (14,8%) пациентов (табл. 1).

В группе, состоящей из 150 неоперированных пациентов, сохранность органа при отсутствии осложнений отмечена у 89 (59,3%) пациентов. Неинфекционный посттравматический орхит развился у 38 больных, что достоверно выше по сравнению с аналогичной группой оперированных больных (25,3% vs 9,3%,  $p=0,02$ ).

Благоприятный исход посттравматического асептического орхита имел место у 32 (21,3%) неоперированных пациентов, склероз яичка в исходе орхита развился у 6 (4,0%) мужчин. Инфекционный орхит развился у 16 неоперированных пациентов, что практически равно частоте инфекционного посттравматического орхита в группе пациентов, перенесших экстренное оперативное вмешательство по поводу ушиба яичка (10,7% vs 11,2%,  $p>0,05$ ). Выздоровление от инфекционного орхита отмечено у 13 мужчин (8,7% от выборки неоперированных пациентов с ушибом яичка, 81,3% от числа неоперированных пациентов, перенесших острый инфекционный орхит), у 6 (4%) пациентов в исходе инфекционного орхита развился склероз органа. Показаний к орхэктомии не имел никто из этой подгруппы. Посттравматический склероз яичка без ярко выраженных эпизодов активности орхита развился у 7 (4,7%) пациентов.

Таким образом, в группе пациентов, перенесших экстренное оперативное вмешательство по поводу ушиба яичка, была выявлена тенденция к большей частоте неосложненного течения травмы с сохранностью органа в исходе по сравнению с группой пациентов, получавших лишь консервативное лечение (72,2% vs 59,3%,  $p=0,067$ ). В группе неоперированных пациентов отмечалась достоверно большая вероятность асепти-

Таблица 1. Результаты оперативного и консервативного подходов к лечению ушиба яичка

Показатель	Оперированные N=54	Неоперированные N=150	p	Всего N=204
Сохранность органа	39 (72,2%)	89 (59,3%)	0,0676	128 (62,7%)
Инфекционный посттравматический орхит с благоприятным исходом	3 (5,6%)	13 (8,7%)	0,4659	16 (7,8%)
Неинфекционный посттравматический орхит с благоприятным исходом	4 (7,4%)	32 (21,3%)	0,0213	36 (17,6%)
Неинфекционный посттравматический орхит с исходом в склероз	1 (1,9%)	6 (4,0%)	0,4571	7 (3,4%)
Инфекционный посттравматический орхит с исходом в орхэктомию	2 (3,7%)	0 (0,0%)	0,0179	2 (1,0%)
Инфекционный посттравматический орхит с исходом в склероз	1 (1,9%)	3 (2%)	0,9463	4 (2,0%)
Посттравматический склероз	4 (7,4%)	7 (4,7%)	0,4445	11 (5,5%)
Суммарно благоприятный исход	46 (85,2%)	134 (89,3%)	0,4172	180 (88,1%)
Суммарно неблагоприятный исход	8 (14,8%)	16 (10,7%)	0,4172	24 (11,9%)



ческого орхита по сравнению с оперированными (25,3% vs 9,3%,  $p=0,02$ ). Однако по вероятности благоприятного исхода в группах оперированных и неоперированных пациентов достоверной разницы нет (85,2% vs 89,3%,  $p=0,42$ ). В общей выборке ситуация также представляется внешне благополучной: 88,1% благоприятных исходов ушиба яичка.

Однако при формировании групп не производилась рандомизация пациентов, и оперировали тех, кто на момент осмотра представлялся тяжелее, а также тех, у кого были основания подозревать более сложный вариант травмы – разрыв яичка. Но частота посттравматического орхита оказалась достоверно выше в группе, где концентрировались априори более легкие больные. Между тем по частоте вторичной инфекции (инфекционного орхита) никаких различий между группами не прослеживалось.

Отсюда можно сделать заключение, что при ушибе яичка с развитием гематоцеле пациента целесообразно по возможности экстренно опериро-

вать – выполнять ревизию яичка, эвакуировать гематоцеле, при необходимости коагулировать кровоточащие сосуды. Экстренная ревизия яичка существенно не улучшает отдаленный прогноз, однако значимо отражается на текущем состоянии пациента.

### РЕЗУЛЬТАТЫ ЛЕЧЕНИЯ РАЗРЫВА ЯИЧКА

Был проанализирован результат лечения больных 110 больных с разрывом яичка. Разрыв яичка является абсолютным показанием к экстренному оперативному вмешательству. В ходе ревизии визуально оценивается состояние травмированного органа и принимается решение на выполнение ушивания яичка (при необходимости с пластикой оболочки), резекции яичка или орхэктомии. Частота различных оперативных вмешательств представлена в таблице 2. Органосохраняющие операции выполнены 104 (94,5%), 6 (5,5%) пациентам в виду множественных разрывов или отрыва яичка от семенного канатика выполнена орхэктомия.

Таблица 2. Частота различных операций при травматической разрыве яичка

Вид операции	Количество пациентов (%)
Ушивание яичка	35 (31,8%)
Ушивание яичка с пластикой оболочки	7 (6,4%)
Резекция яичка	62 (56,3%)
Первичная орхэктомия	6 (5,5%)
Всего	110 (100%)

Таблица 3. Результаты оперативного и консервативного подходов к лечению ушиба яичка

Показатель	Ушивание яичка N=35	Ушивание яичка с пластикой оболочки N=7	Резекция яичка N=62	$p$	Всего N=104
Сохранность органа	21 (60,0%)	4 (57,1%)	40 (64,5%)	0,6059	65 (62,5%)
Инфекционный посттравматический орхит с благоприятным исходом	4 (11,4%)	1 (14,3%)	5 (8,1%)	0,5145	10 (9,6%)
Инфекционный посттравматический орхит с исходом в орхэктомию	2 (5,7%)	0 (0,0%)	5 (8,1%)	0,5095	7 (6,7%)
Инфекционный посттравматический орхит с исходом в склероз	2 (5,7%)	0 (0,0%)	4 (6,5%)	0,7169	6 (5,8%)
Посттравматический склероз	6 (17,1%)	2 (28,6%)	8 (12,9%)	0,3941	16 (15,4%)
Суммарно благоприятный исход	25 (71,4%)	5 (71,4%)	45 (72,6%)	0,8977	75 (72,1%)
Суммарно неблагоприятный исход	10 (28,6%)	2 (28,6%)	17 (27,4%)	0,8977	29 (27,9%)

### Осложнения и исходы органосохраняющих операция при разрыве яичка.

Ушивание травмированного яичка выполнено 35 (31,8%) пациентам. Сохранность органа без послеоперационного орхита отмечена у 21 (60,0%) мужчины. Посттравматический орхит (при этом виде травмы он априори инфекционный) развился у 8 (22,9%) больных. Из них у 4 достигнуто выздоровление, у 2 – яичко сохранить удалось, но в исходе заболевания развился склероз органа, еще у 2 – в виду прогрессирования гнойно-деструктивного процесса выполнена органосохраняющая операция. Послеоперационный склероз яичка без клинически выраженных эпизодов активности орхита развился у 6 (17,1%) больных.

Ушивание яичка с пластикой оболочки выполнялось лишь отдельным пациентам (всего 7 операций). Столь малая выборка затрудняет оценку результатов, но конечные исходы (благоприятный/неблагоприятный) оказались полностью индентичными по сравнению с группой пациентов, перенесших ушивание яичка без пластики оболочки.

Резекция яичка выполнена 62 (56,3%) пациентам. Гладкое течение послеоперационного периода с сохранностью органа в исходе наблюдалось у 40 (64,5%) больных. Инфекционный посттравматический орхит развился у 14 (22,6%) пациентов, из них у 5 (8,1%) активная антибактериальная терапия оказалась успешной, воспалительный процесс был подавлен, орган сохранен, у 4 (6,5%) мужчин в исходе орхита развился склероз яичка, у 5 (8,1%) – низкая эффективность лекарственной терапии привела к необходимости выполнять орхэктомию. Посттравматический склероз яичка без острого орхита развился у 8 (12,9%) больных (табл. 3).

По вероятностям благоприятного или неблагоприятного исхода группа пациентов, перенесших резекцию яичка, не имеет статистически значимых отличий по сравнению

с группами мужчин, которым выполнялось ушивание травмированного яичка с пластикой оболочек или без нее ( $p>0,05$ ).

Но при сравнении конечных результатов лечения ушиба и разрыва яичка достоверные различия получены как по вероятности благоприятного исхода, так и по вероятности неблагоприятного исхода (88,1% vs 72,1%; 11,9% vs 27,9% соответственно,  $p=0,0004$ ) (табл 4). Ушиб яичка прогностически благоприятнее разрыва яичка.

Отсутствие достоверных различий в исходах травмы при выполнении ушивания травмированного яичка, ушивания в сочетании с первичной пластикой оболочек, а также резекции яичка при его разрыве позволяет воздержаться от каких либо рекомендаций на предмет выбора конкретной операции, оставляя этот вопрос на усмотрение хирурга с учетом его опыта и технической исполнимости разных методик у данного пациента.

### РЕЗУЛЬТАТЫ ЛЕЧЕНИЯ ОТКРЫТОЙ ТРАВМЫ МОШОНКИ И ЯИЧКА

Открытые ранения мошонки и ее органов в мирное время встречаются сравнительно редко: мы наблюдали 44 пациента с различными видами открытой травмы, что составило лишь 10,6% от общей выборки.

С целью создания возможности оценки результатов лечения, все многочисленные варианты открытой травмы были разделены на два вида: ранения мошонки без видимого повреждения яичка, его придатка, семенного канатика (28 пациентов) и открытые ранения органов мошонки, прежде всего яичка (16 пациентов (рис. 2)). Изолированные открытые повреждения придатка яичка и семенного канатика

встречаются казуистически редко, потому выделять их в специальные группы, смысла не было. В общей группе больных открытые ранения яичка отмечены примерно в 1,7 раза реже изолированного разрыва мошонки 3,9% vs 6,7%.



Рис. 2. Соотношение открытых ранений мошонки в зависимости от поражения яичка

Ключевой особенностью открытой травмы является ее загрязненность и инфицированность, что может сопровождаться повышенным риском воспалительных осложнений. Ситуация, когда у пациента, перенесшего ранение мошонки без видимого повреждения яичка, развивается острый орхит, не является казуистической редкостью [9]. В то время как при тупой травме мошонки без повреждения яичка орхит практически не встречается: ни в реальной клинической практике, ни в изученной научной литературе такие случаи не встречались.

Открытая травма мошонки является абсолютным показанием к экстренному оперативному вмешательству в объеме, как минимум, первичной хирургической обработке раны, ревизии яичка и семенного канатика, послойном ушивании раны. При активном кровотечении выполняется коагуляция, реже перевязка кровоточащих сосудов. При нарушении целостности яичка производится его ушивание, резекция или удаление. В условиях открытой

травмы яичко считается априори инфицированным, поэтому ушивание яичка с первичной пластикой оболочек не практикуется [10].

Из обратившихся 44 пациентов с открытой травмой органосохраняющие операции выполнены в 37 (84,1%) случаях, орхэктомия потребовалась у 7 (15,9%) больных (рис. 3).

Ушивание мошонки при изолированном разрыве (без видимого повреждения ее органов) выполнено всем 28 пациентам, поступившим с данным видом травмы. У 5 (17,9%) из них развился острый орхит, который у одного (3,6%) пациента явился показанием к орхэктомии.

Ушивание яичка при его открытой повреждении выполнено 5 (11,9%) пациентам из 44 обратившихся с открытой травмой яичка. Благоприятное течение послеоперационного периода с сохранностью органа отмечено у 3 мужчин. У одного пациента развился острый орхит, который был успешно пролечен медикаментозно, еще у одного больного в исходе травмы развился склероз яичка.

Резекция яичка при его открытом разрыве произведена 4 пациентам (9% от общего числа обратившихся с открытой травмой). Все пациенты (100%) сохранили травмированные органы.

При статистической обработке достоверных отличий между группами обнаружено не было ( $p>0,05$ ),



Рис. 3. Распределение операций при открытом ранении мошонки

Таблица 4. Сравнение исходов ушиба и разрыва яичка (только органосохраняющие операции)

	Ушиб яичка N=204	Разрыв яичка N=104	p
Суммарно неблагоприятный исход	24 (11,9%)	29 (27,9%)	0,0004
Суммарно благоприятный исход	180 (88,1%)	75 (72,1%)	0,0004

что, по всей видимости, связано с ограниченностью выборок вследствие редкости таких пациентов (табл. 5).

Также было проведено сравнение исходов открытого и закрытого разрыва яичка. Достоверных различий по вероятности наступления благоприятного и неблагоприятного исходов выявлено не было ( $p=0,27$ ) (табл. 6). Однако из этого не должно следовать, что открытая травма яичка по тяжести соизмерима с тупой.

Открытая травма яичка существенно тяжелее, о чем свидетельствует доля первичных орхэктомий – 43,8%, что достоверно выше, чем при разрыве яичка вследствие тупой травмы – 5,5% ( $p<0,05$ ).

### РЕЗУЛЬТАТЫ ЛЕЧЕНИЯ ИЗОЛИРОВАННОГО УШИБА МОШОНКИ

Тупая травма мошонки без повреждения яичка, его придатка или семенного канатика была отмечена у 50 (12,1%) пациентов из общего числа обращений по поводу травм

мошонки и ее органов. Это прогностически наиболее благоприятный вариант травмы, зачастую даже не требующий активного лечения. Основным поводом для обращения является гематома мошонки.

Тонкая легко растяжимая кожа, практически полное отсутствие жировой клетчатки, богатое кровоснабжение предрасполагают к образованию гематом, имеющих склонность к быстрому распространению на промежность, половой член, верхнюю треть бедра.

При обращении такого пациента за урологической помощью основной задачей является диагностика состояния яичка. В случае незаинтересованности яичка проводится симптоматическая терапия, включающая строгий постельный режим, суспензорий, холодные компрессы на область мошонки, обезболивающие и гемостатические средства. Показания к оперативному вмешательству появляются лишь при прогрессирующем увеличении гематомы, ее напряженности, что обычно сопровождается интенсивным болевым синдромом.

Выполняется вскрытие гематомы, ее эвакуация, хирургическая ревизия травмированной области, эвакуации скопившейся крови, перевязка или коагуляция кровоточащих сосудов. Операция завершается дренированием раны [11]. По вышеуказанным показаниям было прооперировано 6 (12%) больных. Случаев развития орхита после перенесенной изолированной тупой травмы мошонки как у оперированных, так и у неоперированных пациентов не наблюдалось.

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Хирургическая тактика при травме яичка должна быть максимально активна. Следует в кратчайшие сроки оперировать всех пациентов, имеющих даже относительные показания. Ревизия органа и эвакуация гематоцеле при ушибе яичка позволяет снизить вероятность развития посттравматического орхита.

Всегда стоит начинать с попытки органосохраняющей операции. Первичная орхэктомия должна, напротив, выполняться только по абсолютным показаниям – при разрыве яичка, его отрыве от семенного канатика и т.д. Выбор конкретной методики органосохраняющей операции определяется клинической ситуацией и навыками хирурга: все исследованные методики оказались примерно равноэффективны.

При изолированной травме тканей мошонки тактика более консервативная по сравнению с травмой яичка. Оперативное вмешательство абсолютно показано лишь при открытом ранении и напряженной гематоме. Во всех остальных случаях можно ограничиться симптоматической терапией.

В дальнейшем планируется разработка алгоритма оказания экстренной медицинской помощи пациентам, обратившимся за экстренной урологической помощью по поводу травмы мошонки и яичка, что найдет отражение в последующих публикациях. ■

Таблица 5. Результаты органосохраняющих операций при открытой травме мошонки и яичка

Показатель	Ушивание мошонки при изолированном ее разрыве N=28	Ушивание яичка N=5	Резекция яичка N=4	Всего N=37
Сохранность органа	23 (82,1%)	3 (60,0%)	4 (100,0%)	30 (81,1%)
Инфекционный посттравматический орхит с благоприятным исходом	4 (14,3%)	1 (20,0%)	0 (0,0%)	5 (13,5%)
Инфекционный посттравматический орхит с исходом в орхэктомию	1 (3,6%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	1 (2,7%)
Инфекционный посттравматический орхит с исходом в склероз	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
Посттравматический склероз	0 (0,0%)	1 (20,0%)	0 (0,0%)	1 (2,7%)
Суммарно благоприятный исход	27 (96,4%)	4 (80,0%)	4 (100,0%)	35 (94,6%)
Суммарно неблагоприятный исход	1 (3,6%)	1 (20,0%)	0 (0,0%)	2 (5,4%)

Таблица 6. Сравнение исходов открытого и закрытого разрыва яичка (только органосохраняющие операции)

	Открытый разрыв яичка N=9	Закрытый разрыв яичка N=104	p
Суммарно неблагоприятный исход	1 (11,1%)	29 (27,9%)	0,27
Суммарно благоприятный исход	8 (88,9%)	75 (72,1%)	0,27

**Ключевые слова:** травма мошонки и яичка, орхэктомия, резекция яичка, ревизия яичка.

**Key words:** scrotal trauma, testicular trauma, orchectomy, resection of the testicle, testicle revision.

#### Резюме:

В статье проанализированы данные 414 пациентов с травмой мошонки и яичка, пролеченных в 2008-2017 гг. силами ургентной андрологической службы по г. Москва.

В группе пациентов, перенесших экстренное оперативное вмешательство по поводу ушиба яичка, была выявлена тенденция к большей частоте неосложненного течения травмы с сохранностью органа в исходе по сравнению с группой пациентов, получавших лишь консервативное лечение. В группе неоперированных пациентов отмечалась достоверно большая вероятность орхита по сравнению с оперированными.

При ушибе яичка с развитием гематоцеле пациента целесообразно экстренно оперировать больных вне зависимости от объема последнего.

При нарушении целостности яичка всегда целесообразно начинать с попытки органосохраняющей операции, даже при полном поперечном разрыве органа. Первичная орхэктомия должна, напротив, выполняться только по абсолютным показаниям – при разрыве яичка или его отрыве от семенного канатика.

Выбор конкретной методики органосохраняющей операции определяется клинической ситуацией и навыками хирурга: все исследованные методики оказались примерно равноэффективны.

При изолированной травме тканей мошонки оперативное вмешательство абсолютно показано лишь при открытом ранении и напряженной гематоме. Во всех остальных случаях можно ограничиться симптоматической терапией.

*Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.*

#### Summary:

#### Emergency urological care in case of scrotal and testicular injury (results of a retrospective analysis)

S.K. Yarovoy, R.A. Khromov

Data of 414 patients with scrotal and testicular trauma who were treated by Moscow emergency andrology service in 2008-2017 is presented in this paper.

There was a trend towards uncomplicated course and organ preservation in group of patients who underwent urgent surgical intervention when compared to patients who were managed conservatively. In non-surgical group there was a significantly higher incidence of orchitis when compared to surgically treated patients.

In testicular contusion with hematocele it is reasonable to perform emergency surgery in any volume of hematocele. When testicular integrity is compromised it is reasonable to start with an attempt of organ-sparing surgery, even in a complete transverse rupture. On the contrary, primary orchidectomy should be reserved for cases when there are absolute indications, such as crush injury and spermatic cord avulsion.

Type of organ-sparing technique should be defined by clinical situation and surgeon's skill: all studied techniques were almost identical in efficacy.

In isolated scrotal trauma surgical intervention is absolutely indicated only in penetrating trauma or tense hematoma. In other cases it is possible to rely on symptomatic therapy.

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

## ЛИТЕРАТУРА

1. Урология. Национальное руководство. Под ред. Н.А. Лопаткина. Москва. ГЭОТАР-Медиа. 2009. 1024 с.
2. Урология. Российские клинические рекомендации. [Под ред. Ю.Г. Аляева, П.В. Глыбочко, Д.Ю. Пушкаря]. М., ГЭОТАР-Медиа. 2016. 496 с.
3. Kitrey ND, Djakovic N, Gonsalves M, Kuehhas FE, Lumen N, Serafetinidis E, et al. Guidelines of Urological Trauma. *European Association of Urology*. 2016. URL: <https://uroweb.org/wp-content/uploads/EAU-Guidelines-Urological-Trauma-2016-1.pdf>
4. Hohenfellner M, Santucci RA. Emergencies in Urology. Springer-Verlag Berlin Heidelberg. 2007. 679 p.
5. Churukanti GR, Kim A, Rich DD, Schuyler KG, Lavien GD, Stein DM, et al. Role of ultrasonography for testicular injuries in penetrating scrotal trauma. *Urology* 2016;95:208-12. doi: 10.1016/j.urology.2016.04.025
6. Максимов В.А., Яровой С.К., Хромов Р.А., Прохоров А.В., Странадко М.В. Состояние и перспективы развития службы экстренной андрологической помощи в Москве. *Урология* 2012;(1):72-76.
7. Струков А.И., Серов В.В. [Под ред. В.С. Паукова]. Патологическая анатомия. М., ГЭОТАР-Медиа. 2015. 880 с.
8. Яровой С.К., Хромов Р.А., Дзидзария А.Г., Прохоров А.В. Вопросы ургентной андрологии. Москва. Уромедиа. 2016. 120 с.
9. Bertolotto M, Muca M, Currò F, Bucci S, Rocher L, Cova MA. Multiparametric US for scrotal diseases. *Abdom Radiol (NY)*. 2018;43(4):899-917. doi: 10.1007/s00261-018-1510-7.
10. Grigorian A, Livingston JK, Schubl SD, Hasjim BJ, Mayers D, Kuncir E, et al. National analysis of testicular and scrotal trauma in the USA. *Res Rep Urol* 2018;10:51-56. doi: 10.2147/RRU.S172848
11. Манагадзе Л.Г., Лопаткин Н.А., Лоран О.Б., Пушкарь Д.Ю., Даренков С.П., Турманидзе Н., Гогенфеллер Р. Оперативная урология. Классика и новации. Москва. Медицина. 2003. 740 с.

## REFERENCES (1, 2, 6-8, 11)

1. Urologiya. Natsionalnoe rukovodstvo. [National guideline]. [Edit. N.A. Lopatkin]. Moskva. GEOTAR-Media. 2009. 1024 p. (In Russian)
2. Urologiya. Rossiyskie klinicheskie rekomendatsii. Urology. Russian clinical guidelines. [Edit. Yu.G. Alyaev, P.V. Glybochko, D.Yu. Pushkar]. M., GEOTAR-Media. 2016. 496 p. (In Russian)
6. Maksimov V.A., Yarovoy S.K., Hromov R.A., Prohorov A.V., Stranadko M.V. Sostoyanie i perspektivy razvitiya sluzhbyi ekstrennoy andrologicheskoy pomoshchi v Moskve. [Urgent andrological care in Moscow: current status and perspectives of the service]. *Urologiya* 2012;(1):72-76. (In Russian)
7. Strukov A.I., Serov V.V. [Edit. V.S. Paukov]. Patologicheskaya anatomiya. [Pathological anatomy]. M., GEOTAR-Media. 2015. 880 p. (In Russian)
8. Yarovoy S.K., Hromov R.A., Dzidzariya A.G., Prohorov A.V. Voprosy urgentnoy andrologii. [Questions of urgent andrology]. Moskva. Uromedia. 2016. 120 p. (In Russian)
11. Managadze L.G., Lopatkin N.A., Loran O.B., Pushkar D.Yu., Darenkov S.P., Turmanidze N., Gogenfellner R. Operativnaya urologiya. Klassika i novatsii. [Surgical urology. Classics and innovations]. Moskva. Meditsina. 2003. 740 p. (In Russian)

# Результаты применения малоинвазивного мошоночного доступа выполнения микрохирургической варикоцелэктомии

**Е.А. Ефремов, Ю.В. Кастрикин, Я.И. Мельник, В.В. Симаков, Т.А. Едоян, А.О. Бутов**  
НИИ урологии и интервенционной радиологии – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России

## Сведения об авторах:

**Ефремов Е.А.** – д.м.н., профессор кафедры урологии, андрологии и онкоурологии ФДПО ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, заведующий отделом андрологии и репродукции человека НИИ урологии и интервенционной радиологии – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, e-mail: konfandrology@rambler.ru; ORCID: 000-0001-7193-7313  
Efreimov E.A. – Dr. Sc., Professor of the Department of Urology, Andrology and Oncourology of Russian National Research Medical University named after N.I. Pirogov of the Ministry of Health of Russia, Head of the Department of Andrology and Human Reproduction of N. Lopatkin Research Institute of urology and Interventional Radiology – branch of the National Medical Research Centre of Radiology of Ministry of health of Russian Federation, e-mail: konfandrology@rambler.ru; ORCID: 000-0001-7193-7313  
**Кастрикин Ю.В.** – аспирант кафедры урологии, андрологии и онкоурологии ФДПО ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, e-mail: yurii\_kn@mail.ru; ORCID: 000-0002-9277-5510  
Kastrikin Yu.V. – Postgraduate Student, Department of Urology, Andrology and Oncourology of Russian National Research Medical University named after N.I. Pirogov of the Ministry of Health of Russian Federation, e-mail: yurii\_kn@mail.ru; ORCID: 000-0002-9277-5510  
**Мельник Я.И.** – научный сотрудник отделам андрологии и репродукции человека НИИ урологии и интервенционной радиологии – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, e-mail: melnik-ki@mail.ru; ORCID: 000-0003-4940-2433  
Melnik Ya. I. – researcher of the Department of Andrology and Human Reproduction of N. Lopatkin Research Institute of urology and Interventional Radiology – branch of the National Medical Research Centre of Radiology of Ministry of health of Russian Federation, e-mail: melnik-ki@mail.ru; ORCID: 000-0003-4940-2433  
**Симаков В.В.** – научный сотрудник отделам андрологии и репродукции человека НИИ урологии и интервенционной радиологии – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, e-mail: 19852887685@gmail.com  
Simakov V.V. – researcher of the Department of Andrology and Human Reproduction of N. Lopatkin Research Institute of urology and Interventional Radiology – branch of the National Medical Research Centre of Radiology of Ministry of health of Russian Federation, e-mail: 19852887685@gmail.com  
**Едоян Т.А.** – аспирант НИИ урологии и интервенционной радиологии – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, e-mail: tigran.yedoyan.ty@gmail.com  
Edoyan T.A. – Postgraduate Student of N. Lopatkin Research Institute of urology and Interventional Radiology – branch of the National Medical Research Centre of Radiology of Ministry of health of Russian Federation, e-mail: tigran.yedoyan.ty@gmail.com  
**Бутов А.О.** – аспирант кафедры урологии, андрологии и онкоурологии ФДПО ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, e-mail: al\_yasenov@mail.ru; ORCID: 000-0003-4664-5026  
Butov A.O. – Postgraduate Student, Department of Urology, Andrology and Oncourology of Russian National Research Medical University named after N.I. Pirogov of the Ministry of Health Russian Federation, e-mail: al\_yasenov@mail.ru; ORCID: 000-0003-4664-5026

**В**арикоцеле — патология, которая определяется у 11,7% взрослых мужчин в общей популяции [1,2] и у 25,4% мужчин, с отклонениями в спермограмме [3].

В настоящее время существует большое количество исследований, результаты которых демонстрируют негативное влияние варикоцеле на качественные и количественные показатели эякулята, увеличение частоты повреждения ДНК сперматозоидов, а также их улучшение после выполнения хирургической варикоцелэктомии, что в свою очередь способствует повышению вероятности наступления спонтанной беременности [4,5].

В ряде исследований зарегистрировано статистически достоверное снижение степени фрагментации ДНК сперматозоидов после выполнения варикоцелэктомии [6].

Актуальность разработки оптимального малоинвазивного, безопасного и высокоэффективного оперативного метода выполнения варикоцелэктомии связана как с кли-

ническими, так и медико-экономическими аспектами.

Так, при выполнении варикоцелэктомии с использованием микрохирургической техники статистически достоверно снижается общая частота развития осложнений в послеоперационном периоде на 11,5% и возникновения рецидивов заболевания на 1,05% по сравнению с другими методами [7].

Цель исследования – оценка эффективности и безопасности оперативного лечения варикоцеле, с использованием малоинвазивного мошоночного доступа и применением микрохирургической техники.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина за период 2010 – 2018 под наблюдением находились 1920 мужчин, имеющих бесплодный брак и варикоцеле, подтвержденное ультразвуковым методом исследования сосудов органов мошонки с использованием доплерографии. 1750 (91,1%) из

них нами было выполнено оперативное вмешательство по поводу наличия варикоцеле и патоспермии по результатам не менее чем двух спермограмм. Помимо стандартного предоперационного обследования, всем пациентам выполнялось определение уровня фолликулстимулирующего гормона (ФСГ), ингибина В.

Возраст мужчин, подвергшихся оперативному лечению, варьировал от 18 до 52 лет (в среднем  $28 \pm 4,2$  года) и все имели бесплодный брак более одного года в анамнезе. Предварительно каждым было подписано информированное согласие на выполнение оперативного лечения.

Методом оперативного пособия у всех пациентов явился способ малоинвазивной микрохирургической варикоцелэктомии мошоночным доступом, с использованием оптического увеличения (4,5 Д и более). Стоит отметить, что данный метод был запатентован коллективом авторов отдела андрологии и репродукции человека НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина [12].

Первым этапом выполнялась проводниковая анестезия по ходу семенного канатика (раствор ропивакаина – 5 мг/мл), а также местная инфильтративная анестезия кожи в области выполнения разреза (раствор ропивакаина – 5 мг/мл) – латерально от шва мошонки (*raphe scroti*). Затем выполнялся линейный разрез кожи (рис. 1) протяженностью в среднем 2-3 см (протяженность разреза определялась конституцией пациента). С использованием оптического увеличения (4,5 Д и более) тупым путем осуществлялось послойное выделение элементов семенного канатика (рис. 2, 3). Ветви лозовидного

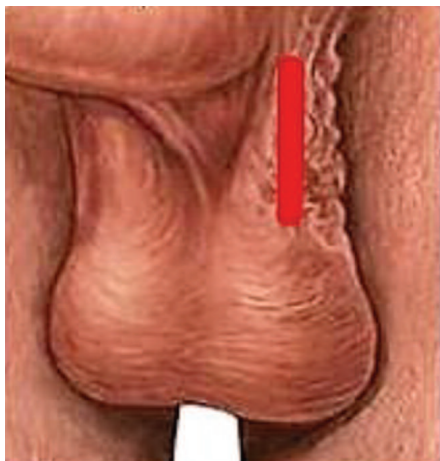


Рис. 1. Линейный разрез на коже мошонки

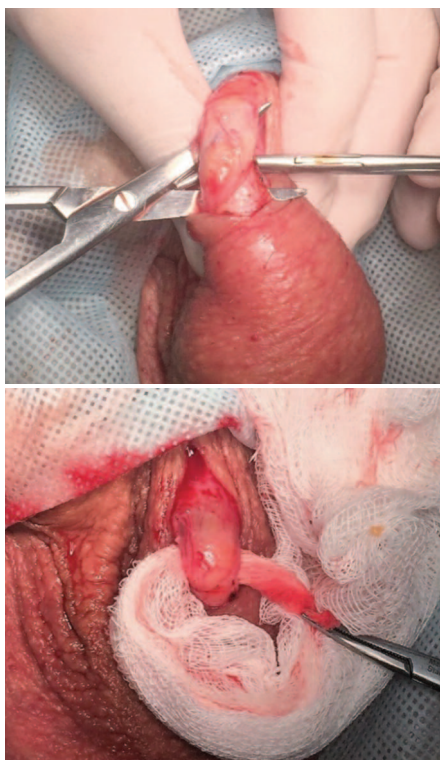


Рис. 2. Выделение семенного канатика

сплетения селективно выделялись, затем проксимально и дистально перевязывались (викрил 2.0), с последующим рассечением между лигатурами (рис. 4).

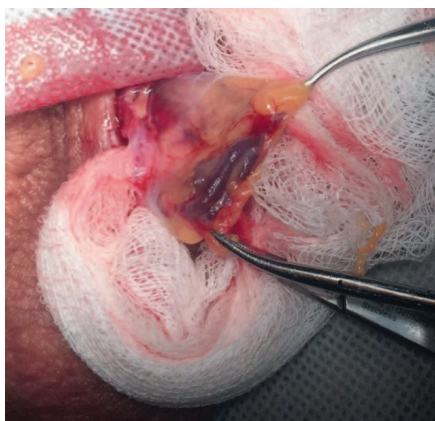
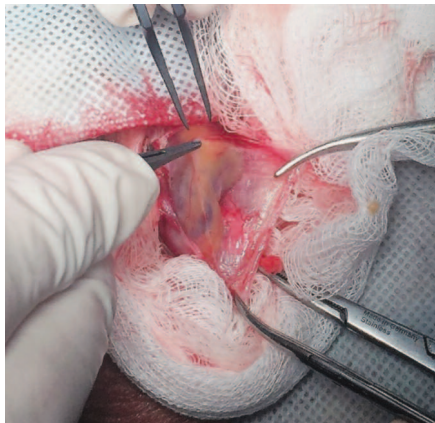


Рис. 3. Послойный доступ к структурам семенного канатика

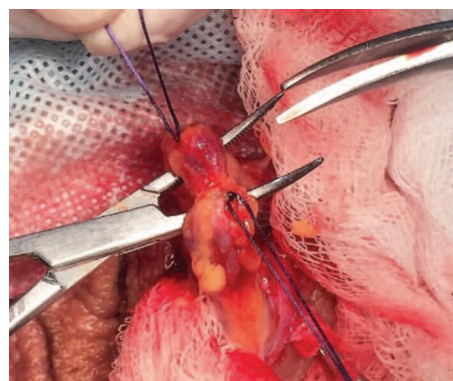
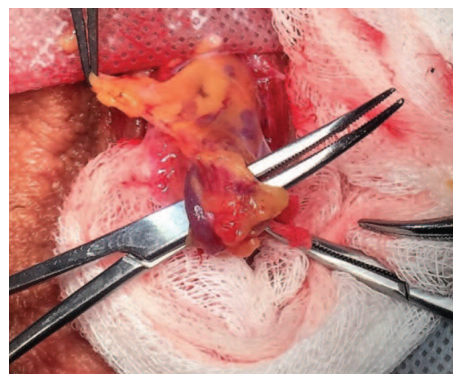


Рис. 4. Селективное выделение и перевязка варикозно расширенных вен гроздьевидного сплетения яичка

Всем пациентам в раннем послеоперационном периоде проводилась эмпирическая антиоксидантная терапия в течение 3-6 месяцев, с последующим наблюдением в течение 12 месяцев, а также ультразвуковым исследованием органов мошонки с доплерографией сосудов и контролем спермограммы через 3, 6 и 12 месяцев.

## РЕЗУЛЬТАТЫ

Большинство (83,9%) обследуемых мужчин имели первичное бесплодие, 308 (16,1%) пациентов имели одного и более детей. 307 (16%) мужчин с первичным бесплодием в анамнезе отмечены беременности у супруги, но не закончившиеся рождением ребенка.

25% пациентов отмечали прогрессирующее ухудшение показателей спермограммы на протяжении нескольких лет.

По результатам спермограммы до оперативного лечения варикоцеле в 91,1% случаев отмечалась патоспермия. При этом из них в 37,5% (n=656) случаев имело место тератозооспермия, 31,3% (n=548) – астено-

зооспермия, 23,4% (n=409) – олигоастенотератозооспермия (ОАТ-синдром) и в 7,8% (n=137) случаев – изолированная олигоспермия.

При цветовом доплеровском картировании сосудов органов мошонки у всех обследуемых (n = 1920) был зарегистрирован патологический рефлюкс на высоте пробы Вальсальвы. Из них 1747 (91%) мужчин имели одностороннее и 173 (9%) двустороннее варикоцеле. Изолированного правостороннего варикоцеле зарегистрировано не было. При этом дискомфорт в области мошонки при физической нагрузке отмечали 730 (38%) мужчин, уменьшение яичек в объеме на стороне варикоцеле имело у 499 (26%) пациентов.

По данным гормонального анализа крови повышение средних показателей ФСГ до и после хирургического вмешательства не зарегистрировано. Средние показатели ингибина В (147±27,5, от 118 до 180) также оставались в пределах его нормальных значений.

Соответственно, после выполнения операции по поводу варикоцеле в 78,2% (n=1369) случаев в течение 12 месяцев было зарегистрировано статистически значимое качественное и количественное улучшение параметров сперматогенеза (p<0,05). Отмечено увеличение показателей концентрации, общей подвижности сперматозоидов, а также уменьшение процента патологических форм сперматозоидов (табл. 1).

В раннем послеоперационном периоде (в течение месяца) пациенты отмечали дискомфорт в области послеоперационной раны и по ходу семенного канатика в 22% (n=385) случаев. Из них только 45% (n=173)

нуждались в проведении болеутоляющей консервативной терапии таблетированными препаратами из группы нестероидных противовоспалительных средств. Ухудшение качества сексуальной жизни зарегистрировано не было. У 5 (0,3%) мужчин отмечено появление реактивного гидроцеле, который в течение месяца самостоятельно купировался. Из них в 4 (80%) случаях потребовалось выполнение однократной аспирации водяночной жидкости под ультразвуковым контролем без дополнительного введения раствора этанола, в одном случае (20%) – проведено оперативное лечение.

При дальнейшем наблюдении в течение 12 месяцев уменьшение объема яичек после оперативного лечения варикоцеле не выявлено ни в одном их наблюдений.

Все пациенты были удовлетворены хорошим косметическим результатом в области послеоперационной раны. Это достигалось за счет выполнения вертикального линейного разреза кожи мошонки до 2-3 см, производимый вдоль естественных складок мошонки, что в свою очередь создает благоприятные условия для формирования более эстетичного послеоперационного рубца.

Стоит отметить, что по данным ультразвукового метода исследования сосудов органов мошонки с использованием доплерографии, рецидив заболевания зарегистрирован лишь у 8 пациентов (0,5%), что значительно меньше, чем при выполнении микрохирургической субингвинальной варикоцелэктомии (операция Мармара). Всем пациентам с выявленным рецидивом варикоцеле в

сроки от 3 до 6 месяцев выполнено повторное оперативное вмешательство по настоящей методике без развития повторного рецидива в послеоперационном периоде.

## ОБСУЖДЕНИЕ

На сегодняшний день известно и используется достаточное количество методов оперативного лечения варикоцеле. Выбор оптимального хирургического доступа при варикоцелэктомии определяется оперирующим врачом, исходя из его практического опыта. При этом большинство из них характеризуются высокой частотой развития рецидива заболевания, также развития осложнений в послеоперационном периоде, таких как гидроцеле, уменьшение в размерах яичка (атрофия яичка), развития рецидива заболевания.

Учитывая это, актуальным является дифференцированный подход к выбору оптимального метода оперативного лечения варикоцеле, исходя из его эффективности, безопасности, а также малоинвазивности.

Полученные нами результаты подтвердили высокую эффективность разработанного нами малоинвазивного мошоночного доступа при выполнении микрохирургической варикоцелэктомии с минимальным процентом развития осложнений в послеоперационном периоде и рецидива заболевания, по сравнению с существующими методами.

Снижение числа развития послеоперационных осложнений, таких как гидроцеле, обусловлено сохранением лимфатических сосудов. Так, по данным ряда авторов общий процент возникновения гидроцеле после выполнения операции Palomo составил 8,2%, 0,4% – при микрохирургической субингвинальной варикоцелэктомии, 2,8% – лапароскопической варикоцелэктомии и 7,3% после выполнения операции Иванисевича (p = 0,001) [8,9].

**Таблица 1. Показатели спермограммы до и через 3-12 месяцев после оперативного лечения варикоцеле**

Показатель	До операции	Через 3 месяца	Через 6 месяцев	Через 12 месяцев
Концентрация, млн/мл	13,4 ± 2,1	18,7 ± 3,9	13,4 ± 2,1	23,6 ± 2,8*
Общая подвижность сперматозоидов, %	22,3 ± 3,4	33,8 ± 4,1	39,3 ± 5,4	44,5 ± 3,5*
Патологические формы сперматозоидов, %	97,2 ± 1	94,2 ± 1	92,1 ± 1	91,5 ± 1*

\* p < 0,05

Общий процент развития рецидивов заболевания после выполнения операции Palomo составил 14,9%, а после микрохирургической субингвинальной варикоцелэктомии – 1,1%; 4,3% – после выполнения лапароскопической вироцелэктомии; 12,7% – при применении селективной эмболизации сперматических вен; 2,6% – при выполнении операции Иванисевича ( $p = 0,001$ ) [8,10,11].

Также нами было отмечено положительное влияние оперативного лечения варикоцеле, с последующим проведением антиоксидантной терапии на качественные и количественные показатели спермограммы, при этом эффективность такой терапии составила 83,4% при сроке наблюдения до 1 года. В качестве антиоксидантной терапии использовались таблетированные лекарственные средства на основе действующего вещества ресвератрола курсом от 3 до 6 месяцев в различные сроки наблюдения.

Выполнение микрохирургической субингвинальной варикоцелэктомии обходится на 23,7% дешевле, по сравнению с выполнением лапароскопической варикоцелэктомией [7].

Микрохирургическая варикоцелэктомия мошоночным доступом, представляет собой малоинвазивное вмешательство, которое не требует применения общего анестезиологического пособия (достаточно выполнение местной регионарной анестезии), установки уретрального катетера и может выполняться в амбулаторных условиях, что подтверждает его экономическую эффективность.

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, способ малоинвазивной микрохирургической варикоцелэктомии мошоночным доступом характеризуется высокой степенью эффективности и безопасности.

Использование данного хирургического метода лечения позволяет сократить время оперативного вмешательства до 15-30 минут (в зависимости от анатомических особенностей пациента), а также время послеоперационного пребывания пациента в медицинском учреждении до 1 часа, что способствует быстрому восстановлению работоспособности пациента. Выполняемый вертикальный линейный разрез кожи мошонки до 2-3 см, производимый вдоль естественных складок мошонки создает условия для формирования более эстетичного послеоперационного рубца с хорошим косметическим результатом.

Стоит также отметить и снижение экономических затрат на одного пациента путем использования местной и регионарной (проводниковой) анестезии, а также сокращения времени пребывания пациента в стационаре (1 час). ■

**Ключевые слова:** варикоцеле, патоспермия, олигоастенотерозооспермия, мужское бесплодие.

**Key words:** varicocele, pathospermia, oligoasthenozoospermia, male infertility.

#### Резюме:

Варикоцеле определяется у 11,7% взрослых мужчин и у 25,4% мужчин с отклонениями в спермограмме. Актуальность разработки оптимального малоинвазивного, безопасного и высокоэффективного оперативного метода выполнения варикоцелэктомии, связана как с клиническими так и медико-экономическими аспектами.

**Цель:** Оценка эффективности и безопасности оперативного лечения варикоцеле с использованием малоинвазивного мошоночного доступа и применением микрохирургической техники.

**Материалы и методы:** В НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина за период 2010 – 2018 под наблюдением находились 1920 мужчин, имеющих бесплодный брак и варикоцеле, подтвержденное ультразвуковым методом исследования сосудов органов мошонки с использованием доплерографии. Из них 1750 (91,1%) нами было выполнено оперативное вмешательство по поводу патоспермии. Возраст мужчин, подвергшихся оперативному лечению, варьировал от 18 до 52 лет (в среднем  $28 \pm 4,2$  года) и все имели бесплодный

#### Summary:

#### The results of the use of minimally invasive scrotal access to perform microsurgical varicocelelectomy

E.A. Efremov, Yu. V. Kastrikin, Ya. I. Melnik, V. V. Simakov, T. A. Edoyan, A. O. Butov

Varicocele is a pathology, which is determined in 11.7% of adult men and in 25.4% of men, with abnormalities in the spermogram. The relevance of developing an optimal minimally invasive, safe and highly efficient operational method for performing varicocelelectomy is associated with both clinical and medical-economic aspects.

**Purpose:** Evaluation of the efficacy and safety of the surgical treatment of varicocele using minimally invasive scrotal access and the use of microsurgical techniques.

**Materials and methods:** In the N. Lopatkin Scientific Research Institute of Urology & Interventional Radiology – branch of the federal state budgetary institution "National Medical Research Radiological Center" of the Ministry of health care of Russia for the period 2010 – 2018 under the supervision there were 1920 men who have a fruitless marriage and varicocele, confirmed by an ultrasonic method of examining the vessels of the scrotum organs using dopplerography. Of these,



брак более одного года в анамнезе. Выбором оперативного пособия у всех пациентов являлся способ малоинвазивной микрохирургической варикоцелэктомии мошоночным доступом, с использованием оптического увеличения (4,5 Д и более).

**Результаты:** Эффективность малоинвазивной микрохирургической варикоцелэктомии мошоночным доступом после выполнения операции составила 78,2% (n=1369) случаев, у больных в течение 12 месяцев после оперативного лечения было зарегистрировано статистически значимое качественное и количественное улучшение параметров сперматогенеза. У 5 (0,3%) мужчин отмечено появление реактивного гидроцеле, который в течение месяца самостоятельно купировался. Из них в 4 (80%) случаях потребовалось выполнение однократной аспирации водяночной жидкости под ультразвуковым контролем без дополнительного введения раствора этанола, в одном случае (20%) – оперативное лечение. Рецидив заболевания зарегистрирован лишь у 8 пациентов (0,5%).

**Заключение:** Способ малоинвазивной микрохирургической варикоцелэктомии мошоночным доступом характеризуется высокой степенью эффективности и безопасности.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

1750 (91.1%) we underwent surgery for pathospermia. The age of men who underwent surgical treatment varied from 18 to 52 years (on average 28 + 4.2 years) and all had a fruitless marriage for more than one year in history. The choice of surgical benefits for all patients was the method of minimally invasive microsurgical varicocelectomy with scrotal access, using optical magnification (4.5 D and more).

**Results:** The effectiveness of minimally invasive microsurgical varicocelectomy with scrotal access after the operation was 78.2% (n = 1369) of cases, where statistically significant qualitative and quantitative improvement of spermatogenesis parameters was registered within 12 months after surgical treatment. In 5 (0.3%) men, the appearance of a reactive hydrocele was noted, which was self-sustaining within a month. Of these, in 4 (80%) cases, it was necessary to perform a single aspiration of the aqueous fluid under ultrasound control without additional administration of ethanol solution, in one case (20%) – surgical treatment. A relapse of the disease was registered only in 8 patients (0.5%).

**Conclusion:** The method of minimally invasive microsurgical varicocelectomy with scrotal access is characterized by a high degree of efficiency and safety.

Authors declare lack of the possible conflicts of interests.

## ЛИТЕРАТУРА

- Hargreave TB. Varicocele. In: Male Infertility. [Editor Hargreave TB]. Berlin: Springer – Verlag, 1994. 326 p.
- Nieschlag E, Hertle L, Fischefick A, Behre HM. Treatment of varicocele: counselling as effective occlusion of the vena spermatica. *Hum Reprod* 1995;10(2): 347–354.
- Biagiotti G, Cavallini G, Modenini F, Vitali G, Gianaroli L. Spermatogenesis and spectral echo-colour Doppler traces from the main testicular artery. *BJU Int* 2002;90 (9):903–908.
- Marmar JL, Agarwal A, Prabakaran S, Agarwal R, Short RA, Benoff S, et al. Reassessing the value of varicocelectomy as a treatment for male subfertility with a new meta-analysis. *Fertil Steril* 2007;88(3):639-48. doi:10.1016/j.fertnstert.2006.12.008
- Agarwal A, Deepinder F, Cocuzza M, Agarwal R, Shart RA, Sabanegh E, et al. Efficacy of varicocelectomy in improving semen parameters: new meta-analytic approach. *Urology* 2007;70(3):532–538. doi: 10.1016/j.urology.2007.04.011
- Roque M, Esteves SC. Effect of varicocele repair on sperm DNA fragmentation: a review. *Int Urol Nephrol* 2018;50(4):583-603. doi: 10.1007/s11255-018-1839-4.
- Муслимов Ш.Т. Сравнительная оценка лапароскопической и микрохирургической варикоцелэктомии: автореф. дис. ...канд. мед. наук. Москва, 2013. 20 с.
- Cayan S, Shavkat S, Kadioğlu A. Treatment of palpable varicocele in Infertile men: a meta-analysis to define the best technique. *J Androl* 2009;30(1):33-40. doi: 10.2164/jandrol.108.005967
- Cayan S, Erdemir F, Ozbey I, Turek PJ, Kadiog LA, Tellaloglu S. Can varicocelectomy significantly change the way couples use assisted reproductive technologies. *J Urol* 2002;167(4):1749–1752.
- Gonzalez R, Narayan P, Formanek A, Amplatz K. Transvenous embolization of internal spermatic veins: nonoperative approach to treatment of varicocele. *Urology* 1981;17(3):246–248.
- Grober ED, Chan PK, Zini A, Golstein M. Microsurgical treatment of persistent or recurrent varicocele. *Fertil Steril* 2004;82(3):718– 722. doi: 10.1016/j.fertnstert.2004.03.028
- Ефремов Е.А., Мельник Я.И., Симаков В.В., Ефремова Е.А., Кастрикин Ю.В. Способ малоинвазивной микрохирургической варикоцелэктомии мошоночным доступом. Патент РФ на изобретение № 2 663 074 от 28.08.2018. URL: [http://www1.fips.ru/wps/portal/IPS\\_Ru#1552983300276](http://www1.fips.ru/wps/portal/IPS_Ru#1552983300276)

## REFERENCES (7, 12)

- Muslimov Sh.T. Sravnitel'naya otsenka laparoskopicheskoy i mikrohirurgicheskoy varikotsektomii. [Comparative evaluation of laparoscopic and microsurgical varicocelectomy]: Cand. Med. Sci [thesis]. Moscow; 2013. 20 p.(In Russian)
- Efremov E.A., Melnik Ya.I., Simakov V.V., Efremova E.A., Kastrikin Yu.V. Sposob maloinvazivnoy mikrohirurgicheskoy varikotsektomii moshonochnyim dostupom. [The method of minimally invasive microsurgical varicocelectomy with scrotal access]. Patent RF na izobretenie № 2 663 074 ot 28.08.2018. URL: [http://www1.fips.ru/wps/portal/IPS\\_Ru#1552983300276](http://www1.fips.ru/wps/portal/IPS_Ru#1552983300276) (In Russian)

# Коррекция симптомов нарушения мочеиспускания и сексуальных расстройств у пациентов с синдромом хронической тазовой боли: дифференцированный подход

**А.В. Сивков, В.В. Ромих, А.В. Захарченко, Л.Ю. Борисенко, В.В. Пантелеев, О.И. Аполихин**  
НИИ урологии и интервенционной радиологии – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России

## Сведения об авторах:

*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; ORCID: 0000-0001-8852-6485*

*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 Centre of Radiology of Ministry of health of Russian Federation; e-mail: uroinfo@yandex.ru; ORCID: 0000-0001-8852-6485*

*Ромих В.В. – зав. отделом уродинамики и нейроурологии НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России; e-mail: vromikh@yandex.ru*

*Romikh V.V. – head of department of urodynamics and neurourology 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: vromikh@yandex.ru*

*Захарченко А.В. – младший научный сотрудник отдела уродинамики и нейроурологии НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России; e-mail: cor1@yandex.ru*

*Zakhaichenko A.V. – researcher of department of urodynamics and neurourology 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: cor1@yandex.ru*

*Борисенко Л.Ю. – младший научный сотрудник отдела уродинамики и нейроурологии НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России; e-mail: dr.kykyshkina@gmail.com*

*Borisenko L.Yu. – junior researcher of department of urodynamics and neurourology 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: dr.kykyshkina@gmail.com*

*Пантелеев В.В. – младший научный сотрудник отдела уродинамики и нейроурологии НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России; e-mail: pantelev\_vlad@mail.ru*

*Pantelev V.V. – junior researcher of department of urodynamics and neurourology 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: pantelev\_vlad@mail.ru*

*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; ORCID: 0000-0003-0206-043X*

*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 Centre of Radiology of Ministry of health of Russian Federation; e-mail: sekr.urology@gmail.com; ORCID: 0000-0003-0206-043X*

**П**роблема хронического простатита широко обсуждается и специалистами, и в около-медицинской среде. Нередко указанная тема становится предметом не-добросовестных спекуляций. Особенно это касается состояния, определяемого как «хронический абактериальный простатит / синдром хронической тазовой боли» (ХАП/СХТБ) категории III по классификации Национального института здоровья США (НИИ) – основной действующей международной классификации простатита. В многочисленных публикациях декларируют, что хронический абактериальный простатит наиболее распространен среди всех форм этого заболевания, достигая 90%.

К основным принципам лечения больных ХАП/СХТБ относят: воздействие на все известные звенья патогенеза заболевания; учет категории, активности и степени распространенности процесса; применение ком-

плекса терапевтических мероприятий. Однако стандартная терапия, как правило, недостаточно эффективна, часто после лечения наступает рецидив болезни, что в большинстве случаев является и результатом отсутствия единства в понимании причин ее возникновения [1,2].

В последние годы происходит кардинальный пересмотр подходов к понятию «хронический абактериальный простатит» и в первую очередь к состоянию, описываемому, как «невоспалительный хронический простатит» (категория IIIВ). Накапливается все больше данных о том, что за этим определением скрывается целая гамма различных патологических состояний, в том числе таких, когда предстательная железа (ПЖ) вовлечена в патологический процесс лишь косвенно (вторично) или не вовлечена вовсе [3]. Из последних публикаций и международных рекомендаций, включая рекомендации Европейской ассоциации урологов (EAU), постепенно

исчезло понятие «абактериальный простатит», его заменил термин «синдром хронической тазовой боли» (СХТБ). Эксперты EAU выделили дополнительно орган-ассоциированные болевые синдромы, в том числе: простатический (PPS), уретральный, мочепузырный, мошоночный, пенильный и др. Однако в реальной клинической практике эти синдромы практически никогда не встречаются изолированно, что затрудняет диагностику в целом. С учетом изложенного, для характеристики патологического состояния у мужчин, включенных в настоящее исследование, мы будем использовать термин «синдром хронической тазовой боли» (СХТБ).

С другой стороны, EAU при фенотипировании СХТБ даны лишь общие рекомендации по методам диагностики, что усложняет процесс дифференциальной оценки состояния и выбора адекватного метода лечения. Отсутствуют рекомендации по применению методов визуализации и

функциональной диагностики (уродинамических и нейрофизиологических) без которых невозможна постановка точного диагноза. В результате – не вполне конкретны и лечебные рекомендации, которые варьируются от применения альфа1-адреноблокаторов, антибиотиков, нестероидных противовоспалительных средств, высоких доз пентосан-полисульфата – до электроакупунктуры, электростимуляции тиббиального нерва и промежуточной ударно-волновой терапии. Все это свидетельствует как о существующих пробелах в понимании этиологии и патогенеза СХТБ, так и о нерешенности методологических проблем диагностики и лечения.

Все больше специалистов приходят к мнению, что в генезе СХТБ преобладают нейрогенные нарушения [1,4,5]. Ранее проведенные нами исследования, посвященные изучению патогенеза и особенностям терапии абактериального простатита, подтвердили значимую роль нейромышечных нарушений в патогенезе СХТБ категории ШВ, а также позволили разработать алгоритм дифференциальной диагностики и лечения этой категории больных [1]. Последующий анализ результатов уродинамических исследований позволил сделать вывод, что характер расстройств при СХТБ патофизиологически соответствует нейрогенной дисфункции и не связан с воспалением в ПЖ [6].

Предметом многолетней дискуссии является изучение взаимосвязи

хронического простатита и сексуальных дисфункций. Пациенты с симптомами простатита часто предъявляют жалобы на болезненную эякуляцию, эректильную дисфункцию, недостаточное сексуальное возбуждение, преждевременную эякуляцию [8]. В то же время исследования о частоте и характере сексуальных расстройств, ассоциированных с СХТБ, единичны в доступной литературе.

Цикл сексуальной реакции делится на пять фаз (желание, возбуждение, плато, оргазм и разрешение), которые являются частью непрерывного процесса. В каждой из этих фаз СХТБ может вызвать нарушения. Хроническая боль мешает двигаться свободно при сексуальном контакте, при СХТБ половой акт может быть связан с болью.

Тазовое дно мужчины играет важную роль в сексуальной функции. Эрекция является нейроваскулярным событием, в котором гладкие и поперечнополосатые мышцы, кавернозные тела и тазовое дно играют определенную роль в возникновении и поддержании эрекции [9]. Во время эякуляции и оргазма ритмическое сжатие бульбокавернозных и седалищно-пещеристых мышц воспринимается как удовольствие. Семяизвержение контролируется симпатической нервной системой и осуществляется с помощью мышц тазового дна.

Общая распространенность сексуальных дисфункций при т.н. «абактериальном простатите» достигает

49%. Эректильная дисфункция встречается наиболее часто среди молодых мужчин и колеблется от 15 до 48% [3]. В некоторых исследованиях также сообщают о эякуляторной дисфункции, преждевременной эякуляции [10].

Таким образом, у пациентов с СХТБ и их партнеров хроническая боль негативно влияет на сексуальные и межличностные отношения, снижает сексуальную активность, удовлетворенность и, соответственно, качество жизни. В то же время опубликованы лишь отдельные работы, объективно описывающие функциональное состояние органов мочеполовой системы и тазового дна на фоне СХТБ. Не представлены дифференциально-диагностические алгоритмы, определяющие выбор лечебной тактики, в зависимости от преобладающих расстройств. Все это подтверждает актуальность настоящего исследования, являющегося продолжением многолетней работы НИИ урологии в области изучения проблемы функциональных нарушений органов мочеполовой системы у мужчин с СХТБ.

Цель исследования – улучшение результатов лечения и качества жизни мужчин с синдромом хронической тазовой боли и сопутствующими сексуальными дисфункциями, за счет разработки эффективных алгоритмов диагностики и лечения.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В основу работы легли результаты обследования и лечения 280 мужчин с симптомами нарушения функции нижних мочевых путей (СНМП) и предварительным диагнозом «хронический простатит». Все они были подвергнуты стандартизованному обследованию, включавшему: сбор анамнеза и информации о сопутствующих заболеваниях; оценку симптомов, определение локализации боли по топографической схеме (рис. 1) и ее выраженности по визуальной аналоговой шкале (ВАШ); заполнение опросников IPSS, QOL и NIH-CPSI; физикальный осмотр; 4-х стаканную пробу Stamey; анализ тестостерона

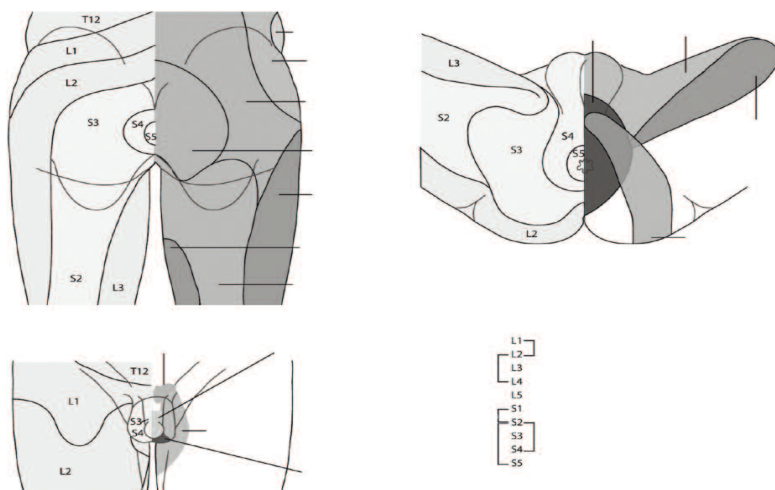


Рис. 1. Топографическая схема пояснично-крестцовых дерматомов и кожные рефлексы [7]

сыворотки крови; ультразвуковое исследование ПЖ и мочевого пузыря.

Критериями исключения были: гипертоническая болезнь II-III ст.; сахарный диабет; тяжелые неврологические заболевания, травмы, опухоли головного и спинного мозга; эндокринные нарушения; отсутствие постоянного полового партнера; психофармакотерапия, применяемая в период наблюдения. Из исследования также были исключены мужчины у которых в секрете ПЖ выявили наличие патогенной бактериальной флоры в титре более чем  $10^3$  КОЕ/мл и лица с низким уровнем тестостерона в сыворотке крови.

Таким образом, в результате обследования были отобраны 134 пациента, соответствующих критериям диагноза ХАП/СХТБ категории ШВ по классификации Национального института здоровья США (NIH). Все они прошли программу дифференциальной диагностики, включавшую: заполнение анкет МИЭФ и МКФ; урофлоуметрию дважды с определением объема остаточной мочи ультразвуковым методом; комбинированное уродинамическое исследование (КУДИ), нейрофизиологические методы диагностики (игольчатая электромиография концентрическими электродами мышц тазового дна, измерение скорости проведения по дорсальному нерву полового члена, измерение латентного периода бульбокавернозного рефлекса).

По показаниям выполняли ультразвуковое исследование полового члена с фармакодуплерографией, уретроцистоскопию, компьютерную и/или магниторезонансную томографию таза, позвоночника, компьютерную кавернозографию.

В зависимости от преобладающей совокупности субъективных (симптомы, результаты анкетирования) и объективных (данные инструментальных исследований) признаков, пациенты были подразделены на четыре группы:

**I** – с клинической картиной нарушенного мочеиспускания, у которых на основании исследования «давление/

поток» была выявлена инфравезикальная обструкция по W. schaefer – II-III степени ( $n = 52$ );

**II** – с выраженной эректильной дисфункцией и инфравезикальной обструкцией 0-I степени ( $n = 39$ );

**III** – с преобладанием болевого синдрома и выявленными нейрофизиологическими изменениями при электромиографии сфинктера уретры, ануса, бульбокавернозной и пуборектальной мышц и/или с превышением нормального уровня латентного периода бульбокавернозного рефлекса и/или скорости проведения по дорсальному нерву полового члена ( $n = 31$ );

**IV** – с преобладанием болевого синдрома без выявленных нейрофизиологических изменений ( $n = 12$ ).

Далее, в зависимости от преобладающих симптомов, уродинамических и нейрофизиологических показателей, пациентам были назначены курсы тестового лечения с использованием ботулинического токсина типа А (БТА), ингибиторов фосфодиэстеразы 5 типа, миорелаксантов центрального действия (агонист ГАБАВ-рецепторов), психотерапии.

**Статистическую обработку** полученных в ходе исследования результатов проводили с помощью программы Statistica for Windows 6.0 (StatSoft Inc.). Качественные признаки описывали с помощью абсолютных и относительных (%) показателей. Количественные – с помощью среднего  $M$ , среднеквадратичного стандартного отклонения  $M \pm s$ . Для оценки статистической достоверности различий между группами использовали: метод Краскела-Уоллиса, хи-квадрат, Мак Нимари, критерий Вилкоксона. Уровень достоверности был принят как достаточный при  $p < 0,05$ ; в случае множественных сравнений использовали поправку Бонферрони, в этом случае определяли  $p = 0,05/n$ , где  $n$  – количество сравнений одних и тех же данных.

## РЕЗУЛЬТАТЫ

**Сравнительная клиническая характеристика групп пациентов с СХТБ**

Пациенты всех групп в той или иной степени предъявляли жалобы на боль в области таза, дизурию и сексуальную дисфункцию, причем постоянную или эпизодическую ноющую боль отмечали все мужчины. Они, как правило, затруднялись связать возникновение боли и ее нарастание с какими-либо определенными обстоятельствами. На локализацию боли в промежности указали 34 (25,4%) пациента, в ягодичной области – 26 (19,4%), надлобковой области – 21 (17,9%), в крестцовой области – 22 (16,4%), в области мошонки – 18 (13,4%), с иррадиацией в нижние конечности – 16 (12,0%), в половом члене – 14 (10,4%) и в области прямой кишки – 10 (7,4%).

Анализ характера боли с использованием ВАШ показал, что в группах I и II она была несколько менее выражена, чем III и IV, однако статистически значимые различия выявлены лишь между I и IV, а также II и III группами (табл. 1).

По результатам анкетирования с использованием шкалы NIH-CPSI, наиболее выраженные симптомы отмечены в I, II и IV группах. Межгрупповые различия во всех случаях были статистически достоверными, за исключением I-IV.

При оценке СНМП и качества жизни по шкалам IPSS и QOL более выраженные негативные изменения были также зарегистрированы в группах I и II, по сравнению с III и IV.

При ультразвуковом исследовании ПЖ, мочевого пузыря, полового члена и органов мошонки, клинически значимых органических изменений у пациентов изучаемых групп не выявлено.

Характерно, что большинство мужчин предъявляли жалобы на снижение качества адекватных эрекции: 102 (76,2%) пациента отмечали сокращение частоты спонтанных эрекции, увеличение времени сексуальной стимуляции, у 95 (70,9%) – присутствовал симптом «ожидания неудачи». Эректильная дисфункция по шкале МИЭФ оказалась наиболее выраженной во II группе, а наименее – в III. Различия между I и IV группами

не достигли значимого уровня.

Аналогичную ситуацию наблюдали и при общей оценке по шкале МКФ, однако в этом случае отмечены более выраженные изменения в IV группе, статистически не различимые с таковыми в группах I и II.

Результаты анкетирования больных с помощью опросника МКФ выявили нарушение всех компонентов копулятивной системы: изменения нейрогуморальной, эрекционной и эякуляторной составляющих отмечены во всех группах. Во II и IV группах – они оказались более выражены, по сравнению с I и III. Наименьшие изменения в психической составляющей наблюдали в III группе. Различия

между I и III группами не достигли статистически значимого уровня. Наихудшим образом функционирование копулятивной системы и сексуальную потенцию в целом оценили больные IV группы, различия достигли статистически значимого уровня (табл. 2).

По данным урофлоуметрии и КУДИ установлено, что нарушения мочеиспускания были наиболее выражены у больных I группы, несколько менее выражены во II-й и практически отсутствовали у пациентов III и IV групп. Только в I группе наблюдали клинически значимый объем остаточной мочи и изменения при профилометрии уретры. Время задержки моче-

испускания во всех группах не превысило физиологическую норму (табл. 3).

Обструктивный тип кривой мочеиспускания наблюдали у всех больных I группы, у двух (5,1%) пациентов из II группы и не отметили у пациентов III и IV групп. Неоднозначный тип кривой зарегистрировали: у 11 (28,2%) мужчин во II; у 3 (9,7%) – в III и у 3 (14,0%) – в IV группах. Стремительный тип уро-флоуметрической кривой выявлен у двух (4,6%) пациентов IV группы. Статистически достоверными изменения оказались между I и остальными группами.

Обращает на себя внимание статистически достоверно меньший объем мочеиспускания, больший объем остаточной мочи и более высокий показатель внутриуретрального давления у пациентов I группы, по сравнению с остальными.

У всех пациентов I группы при исследовании давление/поток, имелась инфравезикальная обструкция 2-3 степени по W. schaefer. Единичные случаи дисфункционального мочеиспускания и детрузорно-сфинктерной диссинергии не имели статистической значимости (табл. 4).

При доплерографии сосудов полового члена значимых нарушений кровотока у пациентов всех групп установлено не было. Выявлено лишь незначительное снижение скоростных показателей в кавернозных артериях, при сохранении нормального уровня индекса резистентности. Статистиче-

Таблица 1. Сравнительные результаты анкетирования больных

	I группа	II группа	III группа	IV группа		
ВАШ	6,9±0,7	6,8±0,6	7,1±0,9	7,7±1,3		
NIH-CPSI	31±3,8	26,3±3,2	21,2±1,6	28,7±4,6		
IPSS	28,6±5,0	13,3±3,5	6,1±2,4	6,0±2,5		
QOL	5,3±0,5	4,2±0,7	2,1±0,7	3,9±0,4		
МИЭФ	12,9±2,1	8,6±1,1	15,5±2,6	12,3±1,9		
МКФ	30,1±5,2	27,1±4,2	33,4±4,3	26,4±5,0		
<i>p</i>						
	I-II	I-III	I-IV	II-III	II-IV	III-IV
ВАШ	>0,05	>0,05	<0,008*	<0,05, но >0,008	<0,008*	<0,008*
NIH-CPSI	<0,008*	<0,008*	>0,05	<0,008*	<0,008*	<0,008*
IPSS	<0,008*	<0,008*	<0,008*	<0,008*	<0,008*	>0,05
QOL	<0,008*	<0,008*	<0,008*	<0,008*	>0,05	<0,008*
МИЭФ	<0,008*	<0,008*	>0,05	<0,008*	<0,008*	<0,008*
МКФ	<0,008*	<0,008*	>0,05	<0,008*	>0,5	<0,008*

\* статистически достоверный уровень различий. С учетом поправки Бонферрони *p* критическое равно 0,008

Таблица 2. Средний балл шкалы МКФ и представление (в%) от средневозрастного показателя

	I группа	II группа	III группа	IV группа		
Нейрогуморальный компонент	5,7±1,5	5,4±1,8	6,5±1,8	5,0±2,2		
Психическая составляющая	4,8±1,5	4,2±1,4	5,1±1,5	4,2±1,6		
Эректильная составляющая	5,2±1,8	4,8±1,5	5,7±1,8	5,1±1,9		
Эякуляторная составляющая	6,2±2,1	5,2±1,8	6,9±1,8	5,0±1,7		
Функционирование копулятивной системы в целом	6,0±1,9	6,2±2,1	7,0±1,6	5,4±1,6		
Мнение пациента о своей сексуальной потенции в целом	2,2±0,8	1,9±0,9	2,2±1,0	1,7±1,1		
<i>p</i>						
	I-II	I-III	I-IV	II-III	II-IV	III-IV
Нейрогуморальный компонент	<0,008*	>0,05*	<0,008*	<0,008*	>0,05	<0,008*
Психическая составляющая	<0,008*	>0,05	<0,008*	<0,008*	>0,05	<0,008*
Эректильная составляющая	<0,008*	>0,05	>0,05	<0,008*	>0,05	<0,008*
Эякуляторная составляющая	<0,008*	>0,05	<0,008*	<0,008*	>0,05	<0,008*
Функционирование копулятивной системы в целом	>0,05	>0,05	<0,008*	>0,05	<0,008*	<0,008*
Мнение пациента о своей сексуальной потенции в целом	>0,05	>0,05	<0,008*	>0,05	<0,008*	<0,008*

\* статистически достоверный уровень различий. С учетом поправки Бонферрони *p* критическое равно 0,008

ски значимых межгрупповых различий нет.

По результатам нейрофизиологических исследований, у больных I-III групп отмечено значительное превышение нормального уровня латентного периода бульбокавернозного рефлекса. У пациентов IV группы этот показатель не превышал физиологической нормы и составил  $35,0 \pm 1,9$  мс. Аналогичная картина была выявлена при измерении скорости проведения импульса по дорсальному нерву полового члена. У больных I-III групп отмечено снижение скорости проведения, тогда как в IV группе и этот показатель находился в границах физиологической нормы (табл. 5).

Показательна высокая частота доказанных вертеброгенных нарушений у пациентов всех групп (66,7-91,7%). При МСКТ пояснично-крестцового отдела позвоночника, спинномозговая грыжа определена в 20,5-33,3% случаев, а выраженный остеохондроз – в 45,2-58,3%. У большинства больных имелось анатомическое или функциональное нарушение люмбосакральных отделов спинного мозга и периферических нервов (в основном области L4-S1). Статистически значимых межгрупповых различий не выявлено.

**Тестовая патогенетическая терапия и оценка ее эффективности**  
В зависимости от преобладаю-

щих симптомов, уродинамических и нейрофизиологических показателей, пациентам были назначены курсы тестового патогенетически обоснованного лечения.

**I группа.** В связи с тем, что у пациентов этой группы уродинамически и нейрофизиологически было доказано наличие функциональной обструкции в результате стойкого спазма наружного сфинктера уретры, им выполнено введение БТА (Lantox или Votox) в зону наружного сфинктера уретры в суммарной дозе 100 Ед.

Оценку эффективности терапии провели по истечении 3-4 недель. Большинство больных отметили улучшение мочеиспускания, значительное

Таблица 3. Сравнительные данные урофлоуметрии и профилометрии уретры в группах у больных различных групп

	I группа	II группа	III группа	IV группа		
Время задержки мочеиспускания (сек)	8,1±2,1	7,8±2,4	7,6±2,6	8,8±1,9		
Qmax (мл/сек)	8,9±2,7	12,7±1,6	17,3±2,3	16,8±1,9		
Объем мочи (мл)	208±46,3	232±54,9	231±48,4	226±47,9		
Остаточная моча (мл)	107,1±53,1	21,7±9,2	19,3±8,5	16,3±7,95		
Внутриуретральное давление (см. H <sub>2</sub> O)	124,1±16,2	92,8±10,9	70,3±5,0	72,6±6,0		
	<i>p</i>					
	I-II	I-III	I-IV	II-III	II-IV	III-IV
Время задержки мочеиспускания (сек)	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05
Qmax (мл/сек)	<0,008*	<0,008*	<0,008*	<0,008*	<0,008*	>0,05
Объем мочи (мл)	<0,008*	<0,008*	<0,008*	>0,05	>0,05	>0,05
Остаточная моча (мл)	<0,008*	<0,008*	<0,008*	>0,05	>0,05	>0,05
Внутриуретральное давление (см. H <sub>2</sub> O)	<0,008*	<0,008*	<0,008*	>0,05	>0,05	>0,05

\* статистически достоверный уровень различий. С учетом поправки Бонферрони *p* критическое равно 0,008

Таблица 4. Результаты исследования давление/поток у больных различных групп

	I группа	II группа	III группа	IV группа
ИВО 2-3 ст. по W. schaefer	52 (100%)	0*	0*	0*
Дисфункциональное мочеиспускание	0	3 (7,7%)	4 (12,9%)	1 (8,3%)
Детрузорно-сфинктерная диссинергия	0	1 (2,6%)	2 (6,5%)	0

\* статистически достоверный уровень различий. С учетом поправки Бонферрони *p* критическое равно 0,008

Таблица 5. Нейрофизиологические параметры больных различных групп

	I группа	II группа	III группа	IV группа		
Уровень латентного периода бульбокавернозного рефлекса (мс)	58,3±6,9	60,9±9,1	66,7±8,0	35,0 ±1,9		
Скорость проведения по дорсальному нерву полового члена (м/сек)	16,4±4,14	18,2±5,2	18,7±4,1	24,1±3,8		
	<i>p</i>					
	I-II	I-III	I-IV	II-III	II-IV	III-IV
Уровень латентного периода бульбокавернозного рефлекса (мс)	>0,05	>0,05	<0,008*	>0,05	<0,008*	<0,008*
Скорость проведения по дорсальному нерву полового члена (м/сек)	>0,05	>0,05	<0,008*	>0,05	<0,008*	<0,008*

\* статистически достоверный уровень различий. С учетом поправки Бонферрони *p* критическое равно 0,008

уменьшение боли. Зарегистрировано статистически значимое улучшение показателей по ВАШ, NIH-CPSI, IPSS, QOL, МИЭФ, МКФ. Выявлено повышение качества эрекции, снижение времени сексуальной стимуляции, появление или увеличение числа спонтанных эрекций.

Результаты урофлоуметрии и профилометрии уретры также показали нормализацию исследуемых показателей: повышение Qmax и Qave, уменьшение числа пациентов с остаточной мочой и, собственно, среднего показателя объема остаточной мочи до клинически незначимого уровня, снижение максимального внутриуретрального давления (табл. 6).

Эффективность терапии как высокую, оценили у 32 (61,5%) больных I группы, как удовлетворительную – у 12 (23,1%) и как низкую у 8 (15,4%).

**II группа.** Пациенты с выраженной эректильной дисфункцией получили курс лечения силденафилом (Виагра) – ингибитором фосфодиэстеразы 5 типа по 50 мг в сутки в течение 1 месяца. Оценку эффективности провели на 3-4 неделе лечения. У всех больных отмечено повышение качества эрекции, снижение времени сексуальной стимуляции, появление или увеличение числа спонтанных эрекций. Суммарный балл по МИЭФ достоверно повысился на 66,3% (с 8,6±1,1 до 14,3±4,3 баллов), а по МКФ – на 21,4% (с 27,1±4,2 до 32,9±5,1). Также больные отмечали улучшение мочеиспускания и снижение боли. При этом, зарегистрирована статистически значимая позитивная динамика показателей ВАШ, NIH-CPSI, IPSS, QOL.

Анализ результатов урофлоуметрии и профилометрии уретры показал статистически значимую нормализацию исследуемых показателей: повышение Qmax и снижение максимального внутриуретрального давления (табл. 6).

Общий показатель эффективности в группе составил: высокая – у 22 пациентов (51,2%); удовлетворительная – у 18 (41,9%); низкая – у 3 (7,8%).

**III группа.** Больным с преобладанием болевого синдрома и выявленными нейрофизиологическими изменениями, после консультации невролога, рекомендовали терапию баклофеном (миорелаксант центрального действия, агонист GABAB-рецепторов). Препарат применяли в начальной дозе по 5 мг 3 раза в сутки, последовательно повышая дозу каждые 3 дня до развития оптимального терапевтического эффекта. Максимальная дозировка – 75 мг/сут. Продолжительность лечения, до оценки эффективности, составила 1 месяц.

В результате – зарегистрировано достоверное улучшение суммарного показателя NIH-CPSI (в основном, за счет уровня боли и качества жизни) и снижение интенсивности боли по ВАШ. Также отмечено достоверное увеличение суммарных показателей МИЭФ и МКФ на 22,6% и 16,4%, соответственно, наиболее выраженное в блоках эректильной и психической составляющих копулятивной функции, а также улучшение мнения пациента о его сексуальной потенции в целом. При этом, значимой динамики IPSS и QOL не отмечено, так как и до начала лечения существенных нарушений этих показателей не наблюдали (табл. 6).

В общем, эффективность терапии как высокую, расценили у 9 (29,0%) больных и как удовлетворительную – у 22 (71,0%).

**IV группа.** Пациенты с преобладанием болевого синдрома без выявленных нейрофизиологических изменений были проконсультированы психоневрологом, который рекомендовал двухэтапное лечение. На первом этапе назначали баклофен по схеме, аналогичной для группы III. При ее неэффективности – дальнейшее лечение пациента осуществлял психоневролог, с применением психофармакотерапии.

После первого этапа лечения у подавляющего большинства пациентов не было зарегистрировано достоверного уменьшения симптомов и боли по NIH-CPSI и ВАШ, а также суммарных показателей МИЭФ и МКФ. Значения IPSS и QOL тоже не претерпели значимых изменений (табл. 6).

Общую эффективность терапии баклофеном у всех больных этой группы можно расценить как низкую.

## ОБСУЖДЕНИЕ

Таким образом, при комплексном обследовании у подавляющего числа пациентов с СХТБ были выявлены объективные (уродинамические, нейрофизиологические, рентгенологические) изменения, свидетельствующие в пользу того, что данное состояние является вариантом нейрогенной дисфункции тазового дна и органов таза, с большой вероятностью, вертеброгенной природы. У 66,7-91,7% больных выявлено анато-

**Таблица 6. Основные клинические показатели после проведения тестовой терапии и их динамика по сравнению с исходными данными**

	I группа	Δ в %	II группа	Δ в %	III группа	Δ в %	IV группа	Δ в %
ВАШ	4,1±1,2*	-40,58%	2,9±1,5*	-57,33%	3,2±1,1*	-54,93%	6,5±2,9	-15,59%
NIH-CPSI	18,4±4,5*	-40,65%	14,4±2,8*	+45,25%	12,5±1,4*	-41,04%	25,0±7,1	-12,9%
IPSS	15,7±6,5*	-45,32%	9,1±4,2*	-31,58%	4,6±1,1	-24,96%	5,4±0,8	-10,0%
IPSS QOL	3,1±0,9*	-41,51%	2,8±1,0*	-33,34%	1,7±1,1	-19,05%	3,6±1,3	-7,7%
МИЭФ	17,5±5,1*	+35,65%	14,3±4,9*	+66,27%	19,1±3,1*	+23,22%	13,4±5,1	+8,9%
МКФ	35,7±5,5*	+18,6%	32,9±5,1*	+21,4%	39,6±4,3*	+18,56%	29,6±5,8	+12,12%
Qmax мл/сек	13,1±3,7*	+47%	14,1±3,2*	+11,02%	18,6±2,8	+7,51%	17,1±5,6	-1,79%
Остаточная моча (мл)	50,4±19,6*	-52,95%	18,2±2,9	-16,13%	10,6±9,3	-45,08%	17,9±5,6	+9,81%
Внутриуретральное давление (см.Н2О)	102,0±26,4*	-17,81 %	85,3±12,3*	-8,09%	68,7±10,9	-2,28%	71,4±8,4	-1,65%

\* статистически достоверный уровень различий . С учетом поправки Бенферрони р критическое равно 0,008

мическое или функциональное нарушение люмбосакральных отделов позвоночника и периферических нервов (в основном области L4-S1), превышение нормального уровня латентного периода бульбокавернозного рефлекса (58,3 – 66,7 мс) и снижение скорости проведения по дорсальному нерву полового члена (16,4-18,7м/сек). Полученные нами результаты совпадают с данными отдельных литературных источников о роли патологических изменений пудендального нерва в развитии симптомов дисфункции тазовых органов, СНМП и тазовой боли [11].

Помимо проблем с мочеиспусканием, у значительной части мужчин (I и III групп) имеющиеся сексуальные нарушения, вероятно, также носят характер нейромышечной дисфункции, о чем свидетельствуют положительные результаты тестового лечения.

В рутинной клинической практике эффективность лечения сложной и разнообразной категории пациентов с СХТБ, как правило, неудовлетворительна. Именно это порождает мифы о «неизлечимости хронического абактериального простатита» и его связи с сексуальной дисфункцией. В обследованной группе больных СХТБ было немало мужчин, которые многие годы (иногда более 10 лет) безрезультатно лечились от «хронического абактериального простатита», включая длительные курсы антибиотиков (согласно международным рекомендациям).

Применение описанного в работе диагностического подхода, включая оценочные шкалы и объективные уродинамические, нейрофизиологические и лучевые методы исследования, дает возможность детализировать состояние пациентов и предложить им патогенетически-обоснованное лечение. Дифференцированная патогенетически-обоснованная терапия позволяет добиться, в зависимости от группы, не только уменьшения симптомов на 69%, включая тазовую боль на 35%, но и улучшить показатели сексуальной функции в среднем на 34%.

Примечательно, что у 9% мужчин с СХТБ не было выявлено значимых уродинамических и нейрофизиологических изменений. Для них характерно наличие выраженных болевого синдрома и психоэмоциональных нарушений. Применение миорелаксанта центрального действия у этих пациентов оказалось малоэффективно. В настоящее время не вызывает сомнения взаимосвязь хронической боли и депрессии. Поэтому данная категория больных, в первую очередь, нуждается в психофармакотерапии.

## ВЫВОДЫ

СХТБ представляет собой патологическое состояние, характеризующееся многообразием клинических проявлений и функциональных нарушений, патогенез которых, вероятно,

обусловлен нейромышечной дисфункцией тазовых органов и тазового дна, преимущественно вертеброгенного генеза.

Детальное обследование пациентов с СХТБ позволяет разделить их на клинические группы, в зависимости от совокупности преобладающих признаков: нарушение мочеиспускания, сексуальная дисфункция, боль с подтвержденными нейрофизиологическими изменениями. Пациенты этих групп статистически достоверно различаются между собой по выраженности основных клинических проявлений и нуждаются в патогенетически-обоснованной терапии.

У большинства мужчин СХТБ сопровождается сексуальными расстройствами, характер и степень выраженности которых варьирует в группах, в зависимости от имеющихся нарушений. Дифференцированный подход, как продемонстрировано в настоящем исследовании, позволяет у ряда пациентов добиться высокой эффективности лечения и восстановления качества жизни.

У мужчин с СХТБ и сексуальными расстройствами без выявленных нейрофизиологических изменений, причиной патологического состояния с большой долей вероятности, является соматизация психо-эмоциональных нарушений. Эти пациенты нуждаются в консультации и лечении психоневрологом. ■

**Ключевые слова:** синдром хронической тазовой боли, хронический простатит, сексуальная функция, нарушение мочеиспускания, комбинированное уродинамическое исследование.

**Key words:** chronic pelvic pain syndrome, chronic prostatitis, sexual function, urinary disorders, complex urodynamic test.

### Резюме:

**Введение:** проблема выбора метода лечения и диагностики хронического абактериального простатита / синдрома хронической тазовой боли (ХАП/СХТБ) является предметом широкой научной дискуссии. Недостаточно изучена этиология этого состояния, неоднозначны рекомендации по его терапии. Кроме того, у пациентов с СХТБ и их партнеров хроническая боль негативно влияет на сексуальные и межличностные отношения, снижает сексуальную активность, удовлетворенность и качество жизни.

**Целью** нашего исследования стало улучшение результатов лечения и качества жизни мужчин с СХТБ и сопутствующими сексуальными дисфункциями за счет разработки эффективных алгоритмов диагностики и лечения.

**Материалы и методы.** В исследование включено 134 пациента, соответствующих критериям диагноза ХАП/СХТБ категории IIIВ НИИ. Всем пациентам было выполнено стандартизированное обследование, включающее: заполнение анкет и опросников IPSS, QOL,

### Summary:

#### Differential approach to symptomatic treatment of micturition disorders and sexual dysfunction in patients with chronic pelvic pain syndrome

A. V. Sivkov, V. V. Romikh, A. V. Zakharchenko, L. Yu. Borisenko, V. V. Pantelev, O. I. Apolikhin

**Introduction.** The issue of choosing a proper method of treatment and diagnostics for chronic abacterial prostatitis / chronic pelvic pain syndrome (CPPS) is a topic for extensive scientific discussion. Etiology of this condition is insufficiently studied, and guidelines on its treatment are controversial. Moreover, patients with CPPS and their partners experience negative impact of pain on sexual and interpersonal relations, sexual activity, satisfaction and quality of life.

**Materials and methods.** Our study was aimed to improve outcomes of treatment and quality of life of men with CPPS and associated sexual dys-



НИН-CPSI, МИЭФ, МКФ, визуальной аналоговой шкалы боли (ВАШ), урофлоуметрия дважды с определением объема остаточной мочи; комбинированное уродинамическое исследование (КУДИ), нейрофизиологические методы диагностики (игольчатая электромиография concentрическими электродами мышц тазового дна, измерение скорости проведения по дорсальному нерву полового члена, измерение латентного периода бульбокавернозного рефлекса).

По результатам обследования все пациенты были разделены на 4 группы: Группа I – с клинической картиной нарушенного мочеиспускания, у которых на основании исследования «давление/поток» была выявлена инфравезикальная обструкция по Schafer – II-III степени (n=52), группа II – с выраженной эректильной дисфункцией и инфравезикальной обструкцией 0-I степени (n=39), группа III – с преобладанием болевого синдрома и выявленными нейрофизиологическими изменениями при электромиографии сфинктера уретры, ануса, бульбокавернозной и пуборектальной мышц и/или с превышением нормального уровня латентного периода бульбокавернозного рефлекса и/или скорости проведения по дорсальному нерву полового члена (n=31), группа IV – с преобладанием болевого синдрома без выявленных нейрофизиологических изменений (n=12). В зависимости от преобладающих симптомов, уродинамических и нейрофизиологических показателей, пациентам были назначены курсы тестового лечения с использованием ботулинического токсина типа А (БТА) – I группа; ингибиторов фосфодиэстеразы 5 типа – II группа; миорелаксантов центрального действия (агонист ГАВАВ-рецепторов) – III группа; психотерапии – IV группа.

**Результаты.** При комплексном обследовании, у 91% пациентов с СХТБ были выявлены объективные (уродинамические, нейрофизиологические, рентгенологические) изменения, свидетельствующие о нейрогенной дисфункции тазового дна и органов таза. В результате тестового лечения отмечена положительная динамика симптомов. Средний балл по ВАШ снизился на 40,6% (I группа); 57,3% (II группа); 54,9% (III группа); 15,6% - (IV группа). Средний балл по опроснику НИН-CPSI снизился на 40,6%; 45,3%; 41,0%; 12,9% для I-IV групп, соответственно. Снижение балла IPSS составило 45,3%; 31,6%; 25,0% 10,0% для I-IV групп, соответственно. Показатель МИЭФ в среднем увеличился на 35,6% для пациентов I группы; на 21,4% - для II группы; на 23,2% - для III группы и на 8,9% - для пациентов IV группы. По данным уродинамического исследования Qmax в I группе увеличилась на 47,0%; во II - на 11,0%; в III - на 7,5%; в IV - на 1,8%. Pura снизилась на 17,8%; 8,1%; 2,3% и 1,6% для I-IV групп, соответственно. У пациентов IV группы была выявлена статистически недостоверная тенденция к нормализации показателей.

**Заключение.** По данным уродинамического и нейрофизиологического обследования СХТБ представляет собой нейрогенную дисфункцию тазового дна и органов таза. Детализация состояния пациентов с СХТБ позволяет предложить им патогенетически обоснованное лечение и добиться достоверного уменьшения симптомов, боли, улучшения уродинамических показателей, сексуальной функции и качества жизни.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

function by developing effective algorithms of diagnostics and treatment.

This study included 134 patients who met the CPPS criteria (NIH category IIIB). All patients underwent standard evaluation, which included IPSS, QoL, NIH-CPSI, IIEF and ICF questionnaires, visual analog scale for pain (VAS); uroflowmetry with postvoid residual volume measurement (twice); complete urodynamic investigation (CUDI), neurophysiological diagnostics (pelvic floor needle electromyography with concentric electrodes, measurement of penile dorsal nerve conduction velocity and latent period of bulbocavernous reflex).

According to the results, all patients were divided into 4 groups: group I included patients with impaired voiding who had II-III grade infravesical obstruction as confirmed by pressure-flow study (n = 52); group II included patients with severe erectile dysfunction and 0-I grade infravesical obstruction (n = 39); group III included patients who had prevalent pain syndrome and altered neurophysiological responses as confirmed by electromyography of urethral sphincter, anus, bulbocavernous and puborectal muscles and / or increased latent period of bulbocavernous reflex and / or decreased penile dorsal nerve conduction velocity (n = 31); group IV included patients with prevalent pain syndrome without neurophysiological abnormalities (n = 12). Depending on which symptoms were prevalent, urodynamic and neurophysiological parameters, patients underwent trial treatment by botulinum toxin type A (BTA) for group I, phosphodiesterase-5 inhibitors for group II, central myorelaxants (GABAB antagonist) for group III and psychotherapy for group IV.

**Results.** A complex evaluation has revealed objective (urodynamic, neurophysiological, radiological) evidence of abnormality associated with neurogenic dysfunction of pelvic floor and pelvic organs in 91% patients with CPPS. Trial treatment had positive symptomatic effect. Mean VAS score decreased by 40.6% (group I), 57.3% (group II), 54.9% (group III), 15.6% (group IV). Mean NIH-CPSI score decreased by 40.6%, 45.3%, 41.0%, 12.9% for groups I to IV respectively. Decrease in IPSS was 45.3%, 31.6%, 25.0% and 10.0% for groups I to IV respectively. IIEF score increased by a mean of 33.65% in patients from group I, by 21.4% in patients from group II, by 23.2% in patients from group III and by 8.9% in patients from group IV. Urodynamic study has revealed that Qmax in group I increased by 47.0%, in group II – by 11.0%, in group III – by 7.5% and in group IV – by 1.8%. Pura decreased by 17.8%, 8.1%, 2.3% and 1.6% in groups I-IV respectively. Patient from group IV were observed to have a non-significant trend towards normalization of studied parameters.

**Conclusion.** According to urodynamic and neurophysiological studies, CPPS in most of the cases represents a neurogenic dysfunction of pelvic floor and pelvic organs. Detailed study of condition of patients with CPPS allows to prescribe them pathogenetically rational treatment and to achieve a decrease in symptom intensity, pain, improvement in urodynamic parameters, sexual function and quality of life.

Authors declare lack of the possible conflicts of interests.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Сивков А.В., Ощепков В.Н., Егоров А.А. Терапия хронического абактериального неинфекционного простатита. Материалы пленума правления Российского общества урологов «Современные принципы диагностики и лечения хронического простатита». Москва, 2004. С. 216-230.
2. Abdel-Meguid TA, Mosli HA, Farsi H, Alsaiyad A, Tayib A, Sait M, et al. Treatment of refractory category III nonbacterial chronic prostatitis/chronic pel-vic pain syndrome. *Can J Urol* 2018;25(2):9273-9280.
3. Zhang Y, Zheng T, Tu X, Chen X, Wang Z, Chen S, et al. Erectile dysfunction in chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome: Outcomes from a multi-center study and risk factor analysis in a single center. *PLoS One* 2016;11(4):e0153054. doi: 10.1371/journal.pone.0153054.
4. Magri V, Boltri M, Cai T, Colombo R, Cuzzocrea S, De Visschere P, et al. Mul-tidisciplinary approach to prostatitis. *Arch Ital Urol Androl*. 2019;90(4):227-248. doi: 10.4081/aiua.2018.4.227.
5. Naliboff BD, Stephens AJ, Afari N, Lai H, Krieger JN, Hong B, et al. Wide-spread psychosocial difficulties in men and women with urologic chronic pelvic pain syndromes: Case-control findings from the multidisciplinary approach to the study of chronic pelvic pain research network. *Urology* 2015;85(6):1319-27. doi: 10.1016/j.urology.2015.02.047.
6. Сивков А.В., Ромих В.В., Коршунова Е.С., Коршунов М.Н. Применение ингибиторов фосфодиэстеразы 5 типа у пациентов с гиперактивным моче-вым пузырем. *Экспериментальная урология* 2010;(4):54—59.
7. Blok B, Pannek J, Castro-Diaz D, del Popolo G, Groen J, Hamid R, et al. EUA Guidelines on Neuro-Urology. URL: [https://uroweb.org/wp-content/uploads/Guidelines\\_WebVersion\\_Complete-1.pdf](https://uroweb.org/wp-content/uploads/Guidelines_WebVersion_Complete-1.pdf)
8. Dybowski C, Löwe B, Brünahl C. Predictors of pain, urinary symptoms and quality of life in patients with chronic pelvic pain syndrome (CPPS): A prospective 12-month follow-up study. *J Psychosom Res* 2018;112:99-106. doi: 10.1016/j.jpsychores.2018.06.013
9. McMahon CG, Shusterman N, Cohen B. Pharmacokinetics, clinical efficacy, safety profile, and patient-reported outcomes in patients receiving subcutaneous testosterone pellets 900 mg for treatment of symptoms associated with androgen deficiency. *J Sex Med* 2017;14(7):883-890. doi: 10.1016/j.jsxm.2017.04.734.
10. Cohen D, Gonzalez J, Goldstein I. The role of pelvic floor muscles in male sexual dysfunction and pelvic pain. *Sex Med Rev* 2016;4(1):53-62. doi: 10.1016/j.sxmr.2015.10.001.
11. Lee JW, Lee SM, Lee DG. Pudendal nerve entrapment syndrome due to a Ganglion Cyst: a case report. *Ann Rehabil Med* 2016;40(4):471-4

## REFERENCES (1, 6)

1. Sivkov A.V., Oschepkov V.N., Egorov A.A. Terapiya khronicheskogo abakterialnogo neinfektsionnogo prostatita. [Therapy for Chronic Abacterial Non-Infectious Prostatitis]. Materialy plenuma pravleniya Rosciyskogo obshchestva urologov «Sovremennyye printsipy diagnostiki i lecheniya khronicheskogo prostatita». Moskva, 2004. P. 216—230. (In Russian)
6. Sivkov A.V., Romikh V.V., Korshunova E.S., Korshunov M.N. Primenenie ingibitorov fosfodiesterazy 5 tipa u patsientov s giperaktivnyim moche-vyim puzyirem. [Type 5 Phosphodiesterase Inhibitors in Treatment of Patients with Hyperactive Bladder]. *Ekspierimentalnaya urologiya* 2010;(4):54—59. (In Russian)

# Факторы риска формирования обструктивных осложнений эндоскопического лечения пузырно-мочеточникового рефлюкса с использованием кополимера полиалкоголя полиакрилата

**В.В. Сизонов<sup>1</sup>, И.М. Каганцов<sup>2</sup>, А.В. Пирогов<sup>3</sup>, Д.А. Гасанов<sup>4</sup>, Н.Р. Акрамов<sup>5</sup>**

<sup>1</sup> ФГБОУ ВО Ростовский государственный медицинский университет, Минздрава России

<sup>2</sup> ФГБОУ ВО Сыктывкарский государственный университет им. Питирима Сорокина

<sup>3</sup> ГБУЗ АО Областная детская клиническая больница имени Н.Н. Силищевой, г. Астрахань

<sup>4</sup> Самарская областная клиническая больница В.Д. Середавина

<sup>5</sup> ФГБОУ ВО Казанский государственный медицинский университет Минздрава России

## Сведения об авторах:

Сизонов В.В. – ФГБОУ ВО Ростовский государственный медицинский университет, ГБУ РО ОДКБ Областная детская клиническая больница г. Ростов-на-Дону; e-mail: vsizonov@mail.ru

Sizonov V.V. – FSBEI HE Rostov State Medical University, GBU RO CSTO Regional Children's Clinical Hospital, Rostov-on-Don; e-mail: vsizonov@mail.ru

Каганцов И.М. – ФГБОУ ВО Сыктывкарский государственный университет им. Питирима Сорокина, ГУ Республиканская детская больница Минздрава Республики Коми

Kaganstov I.M. – FSBEI HE Syktyvkar State University, Pitirima Sorokina, GU Republican Children's Hospital of the Ministry of Health of the Komi Republic

Пирогов А.В. – ГБУЗ АО Областная детская клиническая больница имени Натальи Николаевны Силищевой г. Астрахань

Pirogov A.V. – GBUZ AO Regional Children's Clinical Hospital named after Natalia Nikolaevna Silisheva Astrakhan

Гасанов Д.А. – Самарская областная клиническая больница В. Д. Середавина

Hasanov D.A. – Samara Regional Clinical Hospital VD Seredavina

Акрамов Н.Р. – ФГБОУ ВО Казанский государственный медицинский университет МЗ РФ, ГАУЗ Детская республиканская клиническая больница МЗ Республики Татарстан

Akratov N.R. – FSBEI HE Kazan State Medical University, Ministry of Public Health of the Russian Federation, State Regional Medical Institution, Children's Republican Clinical Hospital, Ministry of Public Health of the Republic of Tatarstan

Эндоскопическая коррекция (ЭК) пузырно-мочеточникового рефлюкса (ПМР) предложена в начале 80-х годов Е. Matouschek [1]. Ее эффективность в лечении ПМР ниже по сравнению с реимплантацией мочеточника. Но ЭК получила широкое распространение благодаря высокой безопасности и низкой травматичности.

Тридцатилетний опыт использования различных имплантатов сформировал убеждение, что развитие обструкции уретерovesикального сегмента (ОУВС) после ЭК – редкое осложнение с частотой менее 1% [2, 3]. Уверенность в безопасности ЭК позволила разработать и внедрить в практику технологии инъекции импланта (НИТ и Double НИТ), которые повышают эффективность метода [4,5].

Результаты ЭК ПМР демонстрировали недостаточную эффективность методики даже после двух процедур, составляя 59,2-85% [6-8].

Это послужило причиной поиска новых объемобразующих препаратов, которые могли обеспечить большую эффективность, стабильность введенного объема с сохранением существующего уровня безопасности.

Первые сообщения об использовании кополимера полиалкоголя полиакрилата (КПП) появились в 2010 году. Авторы публикации сообщали о высокой эффективности – (83,6-92,7%) нового объемобразующего препарата [9,10].

Однако достаточно скоро появились сообщения, демонстрирующие повышение риска развития ОУВС при использовании КПП [11,12]. За истекшее десятилетие накоплен обширный клинический материал, касающийся частоты ОУВС и факторов риска их формирования. Нами проанализирован собственный опыт использования КПП в пяти клиниках с целью формирования алгоритмов, снижающих вероятность ОУВС и уточняющих про-

грамму послеоперационного ведения пациентов с учетом особенностей, характерных для КПП.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование основано на ретроспективном анализе опыта лечения 774 пациентов (1133 почечных единицы (ПЕ)) в период 2012-2017гг., которым в качестве импланта для ЭК ПМР был введен КПП. Среди пациентов было 449(58,0%) девочек и 325(42,0%) мальчиков. Правосторонний ПМР выявлен у 180 (23,3%) пациентов, левосторонний – у 235 (30,4%) детей, билатеральный процесс – у 359 (46,4%) пациентов. Медиана возраста (мес) [Q1; Q3] пациентов составила 39 [17; 78] мес. Первая степень рефлюкса диагностирована в 32(2,8%) ПЕ, II степень – в 281 ПЕ (24,8%), III степень – в 568(50,2%) ПЕ, IV степень – в 214 (18,9%) ПЕ, V степень – в 38 (2,3%) ПЕ. Медиана степени рефлюкса [Q1; Q3] равнялась 3 [2,3]. Технология STING (subureteral polytetrafluoro-ethylene

injection) использована у 685 (88,5%) пациентов (1010 (89,1%) ПЕ), техника НИТ (hydrodistention implantation technique) – у 89 (11,5%) детей (123 (10,9%) ПЕ).

Всем пациентам ультразвуковое исследование почек (УЗИ) выполнялось через сутки после проведения эндоскопического лечения. Проводился мониторинг активности инфекционного воспалительного процесса в мочевых путях с помощью клинического и бактериологического исследований мочи. При отсутствии признаков обструкции к концу первых суток после операции повторное УЗИ выполняли через три месяца после операции. Контрольную микционную цистографию проводили через 4-6 месяцев после эндоскопического лечения. При наличии признаков обструкции по данным ультразвукового исследования пациентам выполняли изотопную диуретическую ренографию.

В дальнейшем все пациенты находились под наблюдением уролога в течение 5 лет, которое включало в себя ультразвуковой мониторинг не менее двух раз в год даже после документированного устранения рефлюкса и ремиссии инфекции мочевых.

К ОУВС относили случаи, когда у пациентов выявляли по данным ренонографии стойкое расширение мочеточника, лоханки и чашечек, превышающее значения, зарегистрированные до эндоскопического лечения, и признаки обструкции по результатам диуретической ренографии.

Показанием к хирургическому лечению ОУВС считали наличие стойких клинических проявлений обструкции и неэффективность консервативной терапии, снижение в динамике почечной функции на стороне обструкции, выявляемые на любом сроке после эндоскопического лечения.

С целью устранения ОУВС выполняли реимплантацию мочеточника и рассечение слизистой мочевого пузыря над имплантом с последующей его эвакуацией.

На основании анализа результатов ЭК детей с ПМР нами сформированы две группы пациентов. I группа – больные без ОУВС и группа II – дети с ОУВС после ЭК. В I группу включены 733 ребенка, 435 (59,3%) девочек и 298 (40,7%) мальчиков. Медиана возраста – 41 месяцев [18,0;81,0]. Техника STING использована у 668 (91,1%) детей 993 (91,0%) ПЕ, НИТ у 65 (8,9%) пациентов 98 (9%) ПЕ.

Группа II включила 41 (5%) пациента, медиана возраста – 21,5 месяцев [12,0;43,0], мальчиков – 27 (65,9%), и 14 (34,1%) девочек. После первого введения ОУВС развились у 34 (82,9%), после второго у 7 (17,1%). Технология STING применена у 18 (41,5%) больных, НИТ у 23 (58,5%) детей.

Статистическая обработка данных проведена с использованием непараметрического критерия Манна-Уитни и критерия Хи-квадрат с поправкой Йейтса.

## РЕЗУЛЬТАТЫ

При сравнении возраста пациентов I и II групп выявлено, что пациенты в группе с ОУВС младше детей в группе без обструкции ( $p=0,002$ ) (рис. 1).

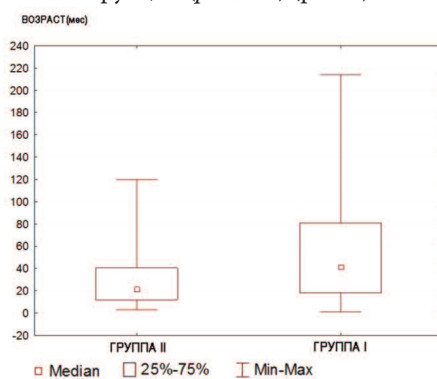


Рис. 1. Возраст пациентов I и II групп

Среди пациентов I группы медиана степени ПМР [Q1; Q3] – 3 [2;3]. В группе детей с ОУВС медиана степени ПМР [Q1; Q3] – 3,5 [3;4]. Мы изучили в сравнении частоту выявления различных степеней ПМР у пациентов обеих групп и выявили, что у больных с ОУВС чаще диагностировали более высокие степени рефлюкса ( $p<0,001$ ) (рис. 2).

Гендерное распределение пациентов в группах представлено в таблице 1.

Анализ гендерного состава пациентов I и II групп демонстрирует, что вероятность формирования ОУВС у мальчиков существенно выше, чем у девочек ( $p=0,003$ ).

При сравнении вероятности обструкции в результате применения различных технологий введения импланта выявлено повышение риска ОУВС при использовании технологии НИТ ( $p<0,001$ ) по сравнению с техникой STING (табл. 2).

Вторая инъекция КПП выполнена 82 (10,6%) пациентам в связи с рецидивом рефлюкса. ОУВС после первой инъекции выявлены у 34 (4,4%) пациентов. Среди детей, которым выполнялась вторая ЭК

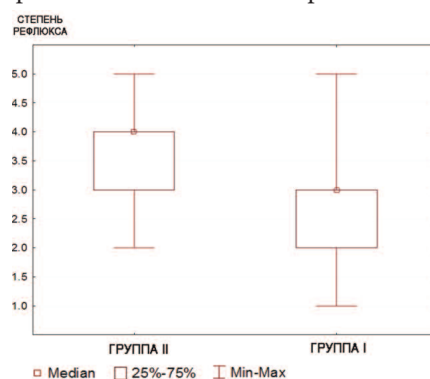


Рис. 2. Степень рефлюкса у пациентов I и II групп

Таблица 1. Гендерное распределение пациентов

	ВСЕ БОЛЬНЫЕ		I ГРУППА		II ГРУППА	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Мальчики	685	42,0	298	40,7	27	65,9
Девочки	449	58,0	435	59,3	14	34,1
$p=0,003$						

Таблица 2. Частота использования техники НИТ и STING среди больных обеих групп

	ВСЕ БОЛЬНЫЕ		I ГРУППА		II ГРУППА	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
STING	325	88,5	668	91,1	18	41,5
НИТ	89	11,5	65	8,9	23	58,5
$p=0,001$						

обструкция диагностирована в 7(8,5%) случаях, однако, несмотря на то, что частота выявлена ОУВС в группе больных после второй ЭК почти в два раза выше, достоверного влияния на вероятность обструкции кратность инъекции не оказывает ( $p>0,05$ ).

ОУВС сформировались в интервале от 1 до 41 мес. после последнего введения импланта. Больше половины случаев (29(70,7%)) обструкции были выявлены в течение первого года после ЭК (рис. 3). При этом все пациенты с ОУВС систематически наблюдались с частотой реноскопии не менее 1 раза в 6 месяцев, что дает возможность нам утверждать, что обструкция может сформироваться даже через 35-41 мес. после эндоскопического лечения.

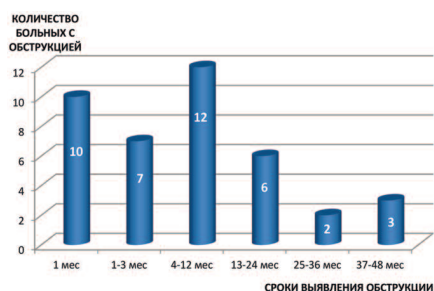


Рис. 3. Распределение пациентов по срокам выявления обструкции

Среди пациентов II группы инфекция мочевых путей выявлена у 12 (28%) больных. Симптоматическая инфекция выявлена в течение первых 6 месяцев у 5 (42%) детей, бессимптомная у 7 (58%) человек через 3-36 месяцев после эндоскопического лечения.

## ОБСУЖДЕНИЕ

Достаточно высокая частота развития ОУВС при использовании КПП является существенным противовесом его высокой эффективности и ограничивает его применение.

Понимание, что прямая проекция накопленного ранее опыта ЭК с использованием других имплантов является неправильной стратегией пришло достаточно быстро и в первую очередь коснулось объема вводимого импланта. Если в одной из первых работ [13], посвященных результатам

использования КПП, В. Chertin и коллеги сообщают о среднем объеме введенного импланта 0,8 мл, через два года другой авторский коллектив под руководством J.P. Corbetta [14] сообщают о среднем использованном объеме 0,6 мл, то в опубликованном в том же году мультицентровом исследовании [15] S. Kocherov и соавт. сообщают об уменьшении среднего объема болюса до 0,4 мл. Таким образом, уменьшение объема ПП позволяет сохранить высокую вероятность устранения рефлюкса и снижает вероятность формирования ОУВС.

Одним из важнейших условий полноценного понимания особенностей ОУВС при использовании ПП является длительность наблюдения в послеоперационном периоде. Чем длительнее период наблюдения, тем выше частота выявленных ОУВС. Так по данным S. Warchoł и соавт. опубликовавших результаты 5 летнего наблюдения за больными после эндоскопического лечения, ОУВС выявлены у 8% пациентов в интервале 1,1-2,9 лет, при этом авторы сообщают, что ультразвуковое сканирование каждые 6 мес. после операции является обязательным компонентом в алгоритме наблюдения за детьми [16]. С другой стороны, по данным мультицентрового исследования, при наблюдении в течение 3 лет после операции частота ОУВС составила 1,2% [15].

Учитывая полученные нами данные, демонстрирующие возможность выявления ОУВС через 4 года после операции, стратегия наблюдения должна включать непрерывный ультразвуковой мониторинг всех детей после ЭК с использованием ПП.

Гипотеза о том, что высокая степень ПМР, как фактор риска ОУВС при ЭК ПМР представлена в публикации Ven-Meir и соавт. [17]. Авторы изучили особенности ОУВС у 9 больных, при ЭК у которых использовали ПП и кополимер гиалуроновой кислоты. Полученные нами данные на основании исследования 41 пациента с обструкцией, позволившие нам сде-

лать аналогичные выводы, являются весомым аргументом подтверждающим гипотезу израильских коллег.

Известно, что для пациентов мужского пола характерно выявление более высокой степени рефлюкса, по сравнению с девочками. Возможно, что выявленные нами гендерные различия, демонстрирующие более высокую частоту выявления обструкции у мальчиков, ассоциированы с повышенным риском обструкции у пациентов с рефлюксом высокой степени.

Только в одной из известных нам публикаций отражена роль техники введения импланта на частоту обструкции [18]. S.C. Karakus и соавт. обструктивные осложнения выявлены у 7 (14%) пациентов, 6 из которых имплант вводили с использованием технологии Double HIT. Результаты нашего исследования демонстрируют, что осторожно должна использоваться даже техника HIT при введении ПП.

В этой же публикации делается вывод о повышенном риске развития ОУВС у детей раннего возраста [18]. Авторы находят объяснение своей находки в малых размерах мочеточника и функциональной незрелости нижних мочевых путей.

## ВЫВОДЫ

Ранний возраст, мужской пол, высокая степень рефлюкса, использование технологии HIT являются дополнительными к известным (большой объем импланта) факторами риска формирования ОУВС после ЭК рефлюкса с использованием качества импланта ПП. Повышенного внимания требуют пациенты после второго введения ПП, частота выявления обструкции у этих пациентов в два раза выше, чем в группе больных, которым выполнялась первая инъекция. Пациенты после ЭК с использованием ПП должны мониториться не менее 4-5 лет с целью выявления отсроченного развития ОУВС. ■

**Ключевые слова:** пузырно-мочеточниковый рефлюкс, дети, эндоскопическое лечение, осложненная обструкция.

**Key words:** vesicoureteral reflux, children, endoscopic treatment, complicated obstruction.

### Резюме:

**Актуальность:** опыт использования кополимера полиалкоголя полиакрилата (КПП) демонстрирует не только его высокую эффективность, но и более высокую вероятность формирования obstructive осложнений (ОО) по сравнению с другими имплантами. Выявление и изучение влияния факторов риска формирования ОО поможет повысить безопасность использования КПП.

**Материалы и методы:** ретроспективно проанализирован опыт лечения в 5 клиниках 774 пациентов, у которых использовали КПП. Пациенты разделены на 2 группы пациентов. I группа – 733 ребенка без ОО, 435 (59,3%) девочек и 298 (40,7%) мальчиков. Медиана возраста – 41 мес. [18,0;81,0]. Техника STING использована у 668 (91,1%) детей, HIT у 65 (8,9%) пациентов. II группа – 41 (5%) пациент с ОО, медиана возраста – 21,5 мес. [12,0;43,0], мальчиков – 27 (65,9%), девочек – 14 (34,1%). Технология STING применена у 18 (41,5%) больных, HIT у 23 (58,5%) детей. Реносонографию выполняли через сутки, 1, 3, 6 и 12 мес., затем каждые 6 мес., микционную цистографию через 4-6 мес. после ЭЛ. Пациентам с ОО назначали диуретическую ренографию.

**Результаты:** пациенты во II группе младше детей I группы ( $p=0,002$ ). ОО чаще развиваются у детей с высокими степенями рефлюкса ( $p<0,001$ ). Вероятность развития ОО у мальчиков выше, чем у девочек ( $p=0,003$ ). Техника HIT повышает риск ОО ( $p<0,001$ ). ОО после 2-ой инъекции выявлены почти в два раза чаще, чем после 1-го ЭЛ ( $p>0,05$ ). ОО развились в интервале от 1 до 41 мес. после последнего ЭЛ.

**Выводы:** ранний возраст, мужской пол, высокая степень рефлюкса, использование технологии HIT являются факторами риска формирования ОО после ЭЛ рефлюкса с использованием КПП. Пациенты после ЭЛ с использованием КПП должны мониторироваться не менее 48 мес.

*Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.*

### Summary:

#### Risk factors of obstructive complications after endoscopic treatment for vesicoureteral reflux using polyalcohol-polyacrylate copolymer

V.V. Sizonov, I.M. Kagantsov, A.V. Pirogov, D.A. Hasanov, N.R. Akramov

**Background:** Experience in using polyalcohol-polyacrylate copolymer (PPC) demonstrates not only its high efficacy but also higher risk of obstructive complications (OC) associated with its use when compared with other implants. Identification and further study of risk factors for OC may improve safety of PPC use.

**Materials and methods:** A retrospective analysis of medical data of 774 patients, who underwent treatment using PPC in 5 clinics, was performed. Patients were divided into 2 groups. Group I included 733 children without OC, among them 435 (59,3%) girls and 298 (40,7%) boys. Median age was 41 months [18,0;81,0]. STING technique was used in 668 (91,1%) children, HIT was used in 65 (8,9%) patients. Group II included 41 (5%) patients with OC, median age was 21,5 months [12,0;43,0]; there were 27 (65,9%) boys, and 14 (34,1%) girls. STING technique was used in 18 (41,5%) patients, while HIT technique was used in 23 (58,5%) children. Renal ultrasound was performed 1 day, 1 month, 3, 6 and 12 months after the surgery, and then every 6 months, while voiding cystourethrogram was performed 4-5 months after endoscopic treatment. Patients with OC underwent diuretic renography.

**Results:** Patients in group II were younger than patients in group I ( $p=0,002$ ). OC are more common in children with high grade reflux ( $p<0,001$ ). Incidence of OC is higher in boys than in girls ( $p=0,003$ ). HIT technique increases the risk of OC ( $p<0,001$ ). OC were almost 2 times more common after the second injection than after the first endoscopic treatment ( $p>0,05$ ). OC have developed within time period of 1 to 41 months since the last endoscopic treatment.

**Conclusions:** Early age, male sex, high grade reflux and HIT technique are the risk factors for OC after endoscopic treatment for reflux with the use of PPC. Patients after endoscopic treatment using PPC should be monitored for at least 48 months.

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

## ЛИТЕРАТУРА

- Matouschek E. Treatment of vesicorenal reflux by transurethral teflon-injection. *Urologe A*. 1981 Sep; 20(5): 263-4.
- Puri P, Granata C. Multicenter survey of endoscopic treatment of vesicoureteral reflux using polytetrafluoroethylene. *J Urol* 1998;160:1007-11. [https://doi.org/10.1016/S0022-5347\(01\)62683-1](https://doi.org/10.1016/S0022-5347(01)62683-1)
- Vandersteen DR, Routh JC, Kirsch AJ, Scherz HC, Ritchey ML, Shapiro E, et al. Postoperative ureteral obstruction after subureteral injection of dextranomer/hyaluronic Acid copolymer. *J Urol* 2006; 176(4 Pt 1): 1593-5. <https://doi.org/10.1016/j.juro.2006.06.101>
- Kirsch AJ, Perez-Brayfield M, Smith EA, Scherz HC. The modified STING procedure to correct vesicoureteral reflux: improved results with submucosal implantation within the intramural ureter. *J Urol* 2004; 171(6 Pt 1): 2413-6. <https://doi.org/10.1097/01.ju.0000127754.79866.7f>
- Cerwinka WH, Scherz HC, Kirsch AJ. Dynamic hydrodistention classification of the ureter and the double HIT method to correct vesicoureteral reflux. *Arch Esp Urol* 2008; 61(8): 882-7. <https://doi.org/10.4321/s0004-06142008000800005>
- Elder JS, Diaz M, Caldamone AA, Cendron M, Greenfield S, Hurwitz R, et al. Endoscopic therapy for vesicoureteral reflux: a meta-analysis. I. Reflux resolution and urinary tract infection. *J Urol* 2006; 175: 716-22. [https://doi.org/10.1016/S0022-5347\(05\)00210-7](https://doi.org/10.1016/S0022-5347(05)00210-7)
- Holmdahl G, Brandström P, Läckgren G, Sillén U, Stokland E, Jodal U, et al. The Swedish reflux trial in children: II. Vesicoureteral reflux outcome. *J Urol* 2010;184(1): 280-5. <https://doi.org/10.1016/j.juro.2010.01.059>
- Routh JC, Inman BA, Reinberg Y. Dextranomer/hyaluronic acid for pediatric vesicoureteral reflux: systematic review. *Pediatrics* 2010; 125(5):1010-9. <https://doi.org/10.1542/peds.2009-2225>
- Ormaechea M, Ruiz E, Denes E, Gimenez F, Dénes FT, Moldes J, et al. New tissue bulking agent (polyacrylate polyalcohol) for treating vesicoureteral reflux: preliminary results in children. *J Urol* 2010;183(2):714-7. <https://doi.org/10.1016/j.juro.2009.10.047>
- Chertin B, Arafteh WA, Zeldin A, Ostrovsky IA, Kocherov S. Endoscopic correction of VUR using vantris as a new non-biodegradable tissue augmenting substance: three years of prospective follow-up. *Urology* 2013;82(1): 201-4. <https://doi.org/10.1016/j.jurology.2013.01.024>
- Alizadeh F, Mazdak H, Khorrami MH, Khalighinejad P, Shoureshi P. Postoperative ureteral obstruction after endoscopic treatment of vesicoureteral reflux with polyacrylate polyalcohol copolymer (Vantris®). *J Pediatr Urol* 2013; 9(4):488-92. <https://doi.org/10.1016/j.jpuro.2012.11.007>
- Kocaoglu C. Endoscopic treatment of grades IV and V vesicoureteral reflux with two bulking substances: Dextranomer hyaluronic acid copolymer versus polyacrylate polyalcohol copolymer in children. *J Pediatr Surg* 2016; 51(10): 1711-5. <https://doi.org/10.1016/j.jpedsurg.2016.03.013>
- Chertin B, Abu Arafteh W, Kocherov S. Endoscopic correction of complex cases of vesicoureteral reflux utilizing Vantris as a new non-biodegradable tissue-augmenting substance. *Pediatr Surg Int* 2014; 30(4): 445-8. <https://doi.org/10.1007/s00383-014-3468-z>
- Corbetta JP, Bortagaray JI, Weller S, Ruiz J, Burek C, Sager C, et al. The use of polyacrylate-polyalcohol copolymer hydrogel in the endoscopic treatment of primary vesicoureteral reflux in children. *J Pediatr Surg*. 2015 Mar; 50(3): 485-8. <https://doi.org/10.1016/j.jpedsurg.2014.07.001>
- Kocherov S, Ulman I, Nikolaev S, Corbetta JP, Rudin Y, Slavkovic A, et al. Multicenter survey of endoscopic treatment of vesicoureteral reflux using polyacrylate-polyalcohol bulking copolymer (Vantris). *Urology* 2014; 84(3): 689-93. <https://doi.org/10.1016/j.jurology.2014.04.033>
- Warchoł S, Krzemień G, Szmigielska A, Bombiński P, Toth K, Dudek-Warchoł T. Endoscopic correction of vesicoureteral reflux in children using polyacrylate-polyalcohol copolymer (Vantris): 5-years of prospective follow-up. *Cent European J Urol* 2017; 70(3): 314-319. <https://doi.org/10.5173/cej.2017.1226>
- Ben-Meir D, Bahouth Z, Halachmi S. Late-onset Uretero-vesical Junction Obstruction Following Endoscopic Injection of Bulking Material for the Treatment of Vesico-ureteral Reflux. *Urology* 2017; 101: 60-62. <https://doi.org/10.1016/j.jurology.2016.12.018>
- Karakus SC, User İR, Kilic BD, Akcaer V, Ceylan H, Ozokutan BH. The comparison of dextranomer/hyaluronic acid and polyacrylate-polyalcohol copolymers in endoscopic treatment of vesicoureteral reflux. *J Pediatr Surg* 2016; 51(9): 1496-500. <https://doi.org/10.1016/j.jpedsurg.2016.02.092>

# Профилактика инфекционно-воспалительных осложнений после перкутанной нефролитотрипсии с использованием препарата пиобактериофага

**Т.С. Перепанова<sup>1</sup>, Д.С. Меринов<sup>1</sup>, А.В. Казаченко<sup>1</sup>, Э.Р. Толордава<sup>2</sup>, Ю.А. Малова<sup>1</sup>**

<sup>1</sup> НИИ урологии и интервенционной радиологии – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России

<sup>2</sup> НИЦ эпидемиологии и микробиологии им. Н.Ф. Гамалея Минздрава России

## Сведения об авторах:

Перепанова Т.С. – д.м.н., профессор, зав. отд. инфекционно-воспалительных заболеваний и клинической фармакологии НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина – филиал «НМИЦ радиологии» Минздрава России; e-mail: perepanova2003@mail.ru; ORCID: 0000-0002-2877-0029

Perepanova T.S. – Dr. Sc., Head of the Department of infectious and inflammatory diseases and clinical pharmacology 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: perepanova2003@mail.ru; ORCID: 0000-0002-2877-0029

Меринов Д.С. – к.м.н., зав. отделом эндouroлогии НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, e-mail: d.merinov@gmail.com

Merinov D.S. – PhD, Head of the Department of endourology 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: d.merinov@gmail.com

Казаченко А.В. – д.м.н., заместитель директора по лечебной работе НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина – Филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России; e-mail: avkni@mail.ru

Kazachenko A.V. – Dr. Sc., deputy director for clinical work of N.A. Lopatkin 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: avkni@mail.ru

Толордава Э.Р. – к.б.н., старший научный сотрудник Национального исследовательского центра эпидемиологии и микробиологии им. акад. Н.Ф. Гамалея Минздрава России

Toloradava E.R. – PhD, Senior Researcher of N.F. Gamaleya National Research Center for Epidemiology and Microbiology of the Ministry of Health of Russian Federation;

Малова Ю.А. – аспирантка НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина – Филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России; e-mail: avkni@mail.ru

Malova Yu.A. – postgraduate student of N.A. Lopatkin 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: avkni@mail.ru

Развитие инфекционно-воспалительных осложнений (ИВО) после урологических операций чаще всего связано с госпитальной инфекцией, однако после перкутанной нефролитотрипсии (ПНЛТ) развитие ИВО имеет свои особенности. Наличие биопленок снаружи и внутри камня, особенно кораллоподобного, способствует высвобождению эндотоксина и других факторов патогенности возбудителей во время дробления камня. Развитие синдрома системной воспалительной реакции (ССВР) после ПНЛТ часто расценивается как «атака пиелонефрита» и пациентов лечат соответственно этому диагнозу. Конечно, у части пациентов состояние может осложниться развитием тяжелых инфекционных осложнений – бактериемии, уросепсиса, пиелонефрита и т.д. M.S. Michel с соавт. отмечали развитие лихорадки у 21,0-32,1% больных, тогда как такие тяжелые осложнения, как септицемия встречались в 0,3-4,7% [1]. Лихорадка, развившаяся в послеоперационном периоде после ПНЛТ была

отмечена у 10,5% больных в исследовании CROES study. Однако, как отмечают авторы, не всегда она ассоциировалась с развитием инфекционного процесса [2]. В исследовании M. Rivega пациенты получали обширную антибактериальную терапию при наличии положительного культурального анализа мочи или камня, всем остальным проводили антимикробную терапию в течение 7 дней до и 7 дней после ПНЛТ. Авторы пытались идентифицировать пре- и послеоперационные предикторы инфекционных осложнений. Из 227 пациентов, подвергшихся ПНЛТ инфекционные осложнения отмечены у 37 (16%), из них: у 11 (5%) ИМП/пиелонефрит; у 21 (9%) – ССВР и у 2-х пациентов (0,9%) развился сепсис. Не отмечено значительных различий в группах пациентов с инфекционными осложнениями и без них в отношении возраста, пола, размера камня, наличия сахарного диабета или длительности операции. По результатам проведенного однофакторного анализа выявлено, что наличие струвитного состава камня, положительной куль-

туры камня во время операции, кораллоподобного камня и множественных камней, ассоциировалось с риском послеоперационных инфекционных осложнений. Однако при проведении мультивариантного анализа выявлено, что только кораллоподобные камни ассоциировались с развитием лихорадки/ССВР/сепсиса (OR 3.14;  $p=0.02$ ) и общими инфекционными осложнениями (OR 2,53;  $p=0,02$ ) [(3). К независимым факторам риска развития ИВО после ПНЛТ также относят наличие сахарного диабета (OR=4,511,  $p=0,001$ ), длительность операции (OR=2,588,  $p=0,043$ , длительную ирригацию (OR=2,353,  $p=0,036$ ) и инфекционный генез камней (OR=5,862,  $p=0,001$ ) [4]. Также наличие положительной культуры камня и антеградный стент, как факторы риска развития послеоперационных ИВО, подтверждают и S. Bolomytis и соавт. [5], тогда как наличие резидуальных камней и множественных доступов во время ПНЛТ не являлись факторами риска. В руководстве Европейской урологической Ассоциации (EUA) 2018 г отведено всего

10 строчек об эффективности разных режимов антибактериальной профилактики перед нефролитотрипсией [6].

Сравнив частоту развития ССВР после ПНЛТ при применении комбинации сульбактама/ампициллина или цефуроксима не выявлено различий в показателях ССВР или уросепсиса [7]. Е. Tuzel и соавт. сравнивали однократное введение цефтриаксона и комбинацию цефтриаксона и цефалоспорины 3-го поколения до удаления нефростомы (в среднем, через 1-3 дня) у 73 пациентов. Они не обнаружили различий в частоте инфекционных осложнений между двумя режимами [8]. Таким образом, Руководство ЕУА рекомендует однократно вводить профилактическую дозу антибиотика для снижения риска симптоматических ИМП после перкутанной нефролитотрипсии, причем степень рекомендации – сильная [6]. Развитию инфекционных осложнений также способствует установка уретральных катетеров, стентов, нефростом после ПНЛТ с развитием т.н. «катетер-ассоциированной инфекции мочевых путей». С первых часов установки катетеров и дренажей начинается контаминация их микроорганизмами с формированием различных биопленок на их поверхностях.

В условиях антибиотикорезистентности, а также с учетом специфики возникновения развития

мочевой инфекции после перкутанной нефролитотрипсии, актуален поиск альтернативных методов, направленных на улучшение результатов лечения пациентов с камнями почек инфекционного генеза, уменьшение числа рецидивов камней после перкутанной нефролитотрипсии.

Одной из таких альтернатив может стать применение препаратов бактериофагов до и после перкутанной нефролитотрипсии. Наши исследования, совместно с НИЦ эпидемиологии и микробиологии им. Н.Ф. Гамалея показали возможность проникновения бактериофагов в биопленки.

### МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Наблюдательное исследование проведено на базе 1-го урологического отделения НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина – филиала НМИЦ радиологии Минздрава России в 2018 г.

*Цель исследования:* изучение эффективности применения Пиобактериофага поливалентного очищенного для лечения и профилактики развития инфекционных осложнений после перкутанной нефролитотрипсии.

Исследование проведено у 60 пациентов с большими и кораллоподобными камнями почек, которым выполняли ПНЛТ. Больным прово-

дили антимикробную периоперационную профилактику: за 2 часа до операции назначали либо антибиотик, либо препарат пиобактериофага. Также помещали на 30 минут до операции уретральные катетеры и дренажи в раствор пиобактериофага. Временные отрезки выбраны на основании результатов научных доклинических исследований, проведенных в НИЦ эпидемиологии и микробиологии им. Н.Ф.Гамалея (2016-2018гг). Эти исследования показали, что предварительная обработка катетеров фаговыми препаратами незначительно уменьшает количество микроорганизмов прикрепленных к поверхности катетеров (рис. 1).

При этом, увеличение времени экспозиции катетера в фаговом растворе никакого существенного значения не имело. В тоже время при исследовании влияния препаратов бактериофагов на уже сформированные биопленки клиническими изолятами микроорганизмов было показано, что препарат бактериофага способен разрушать «свежие» (сформированные в течение 2-6 часов) бактериальные биопленки (рис. 2).

*Исследования «in vitro»* показали, что оптимальным временем инкубации «зрелой» (суточной) биопленки в фаговом препарате является 18 часов. При таком времени инкубации зрелая биопленка практически полностью гибнет. ■

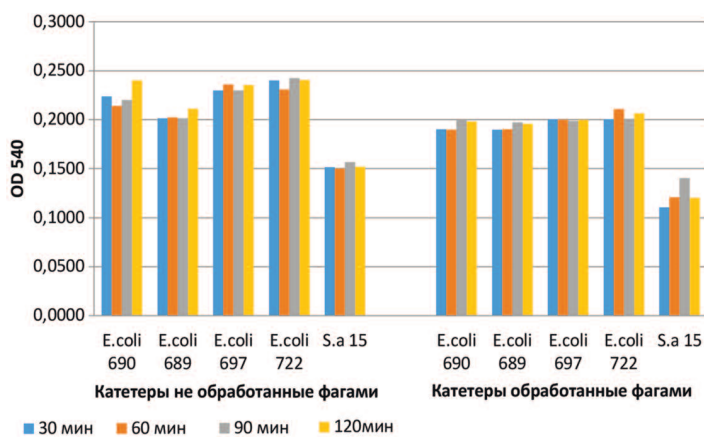


Рис. 1. Сравнительный анализ микробного обсеменения нативных катетеров и катетеров, обработанных фаговыми препаратами в динамике. OD 540 – оптическая плотность при длине волны 540 нм

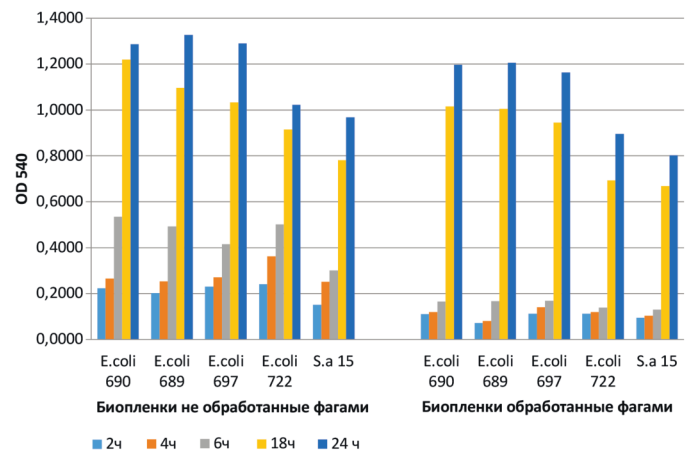


Рис. 2. Влияние фагового препарата «Пиобактериофаг поливалентный очищенный» на сформированные биопленки клинических изолятов. OD 540 – оптическая плотность при длине волны 540 нм

Таким образом, проведенные доклинические исследования препарата «Пиобактериофаг поливалентный очищенный» в НИЦ эпидемиологии и микробиологии им.Н.Ф. Гамалея показали следующее:

- обработка катетеров фаговым препаратом замедляет процесс обсеменения катетеров микроорганизмами;
- оптимальное время экспозиции фагового препарата на поверхности катетеров/нефростом 30 мин;
- «Пиобактериофаг поливалентный очищенный» разрушает свежую бактериальную биопленку. Более длительная инкубация фагового препарата (в течение 18 часов) способна разрушать даже зрелые (суточные) бактериальные пленки.

*Исследуемый препарат:* Пиобактериофаг поливалентный очищенный, производства ФГУП «НПО «Микроген» Минздрава России. Препарат содержит смесь очищенных фильтратов фаголизатов бактерий *Staphylococcus spp*, *Streptococcus spp*, *Proteus spp*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae*, *Escherichia coli*.

#### Клиническая часть исследования

Для профилактики инфекционно-воспалительных осложнений препарат Пиобактериофаг поливалентный очищенный назначали перорально в дозе 40 мл однократно внутрь за 2 часа до операции и в послеоперационном периоде по 40 мл 3 раза в день в течение 3- 5 дней, или проводили периоперационную антибактериальную профилактику (ципрофлоксацин 1г внутривенно капельно в течение всей операции) и антибактериальную терапию в послеоперационном периоде от 3 до 5 дней, в зависимости от результатов чувствительности выделенных микроорганизмов или продолжали ципрофлоксацин.

Катетеры и нефростомические дренажи перед их установкой погружали в раствор пиобактериофага поливалентного очищенного, время экспозиции 30 минут.

Пациенты, в зависимости от результатов бактериологического

анализа мочи до операции были разделены на 4 группы (табл. 1).

Катетеры и дренажи исследовали на микрофлору (посев) во всех 4-х группах пациентов в следующие сроки:

- на 1 сутки после операции – уретральный катетер;
- на 3-4 сутки – нефростомический дренаж

Была разработана карта наблюдения пациента, как в бумажном варианте, так и в электронном виде. Данные на пациентов заносили в таблицу EXEL, в которых регистрировали ФИО, номер группы по нашему исследованию, анамнестические данные, диагноз, размер и форма камня, наличие сопутствующих заболеваний (сахарный диабет, хроническая почечная недостаточность, гидронефроз). Отмечали длительность заболевания, перенесенные операции, наличие бактериурии до операции вид операции («перк или миниперк»), количество доступов и установленных нефростом после ПНЛТ, наличие резидуальных (оставленных) камней. Бактериологическое исследование мочи, уретральных катетеров и нефростом выполняли в следующие сроки:

- моча до операции;
- моча из лоханки, взятой во

время ее пункции при ПНЛТ;

- моча на 3 и 7 сутки;
- уретральный катетер;
- нефростома.

В таблицу также вносили данные о наличии биопленок на катетерах по результатам исследования их в лаборатории биопленок института микробиологии им. Н.Ф. Гамалея. Обязательно регистрировали все случаи присоединения инфекционных осложнений после операции и в течение всего периода пребывания пациента в отделении. Вносились данные: развитие ССВР и септических осложнений, уровень прокальцитонина, необходимость в дополнительном назначении антибиотиков у пациентов, леченных препаратом пиобактериофага и, наконец, результаты долгосрочного наблюдения – через 30 дней после операции, их состояние, результаты анализов мочи (по телефонному опросу, так как большинство пациентов были иногородние).

Оценку результатов исследования проводили на основании статистического анализа и экспертной оценки. Статистический анализ результатов осуществляли с помощью программ Statistica v.10, использовали непараметрические критерии статистического анализа. Сравнительный анализ между группами проведен с

Таблица 1. Распределение больных по группам и методам лечения

Группа I профилактическая, контрольная (n=15)	Группа II основная, контрольная (n=15)	Группа III профилактическая (n=15)	Группа IV основная (n=15)
<b>Пациенты с камнями почек с неинфицированной мочой (роста нет по результатам бактериологических анализов мочи)</b>	<b>Пациенты с камнями почек, с бактериурией по результатам бактериологических анализов мочи</b>	<b>Пациенты с камнями почек с неинфицированной мочой (роста нет по результатам бактериологических анализов мочи)</b>	<b>Пациенты с камнями почек, с бактериурией</b>
Антибактериальная профилактика антибиотиком – ципрофлоксацином 1000 мг в/в капельно в течение 60 минут во время ПНЛТ. Установка катетеров, дренажей, стентов (необработанных бактериофагами). В послеоперационном периоде – антибактериальная терапия (3-5 дней)	Антибактериальная профилактика – ципрофлоксацин 1000 мг в/в капельно в течение 60 минут во время ПНЛТ. Установка катетеров, дренажей, стентов, (необработанных бактериофагами). В послеоперационном периоде – антибактериальная терапия, согласно чувствительности к антибиотикам выделенного уропатогена (3-5 дней)	Препарат пиобактериофаг применяли однократно за 2 часа до операции 40 мл перорально. Установка катетеров, дренажей, стентов, обработанных препаратом пиобактериофагом. Назначали терапию пиобактериофагом (по 40 мл 3 р. в день) после операции (3-5 дней), при наличии показаний добавляли антибиотики	Препарат пиобактериофаг применяли за 2 часа до операции 40 мл перорально. Установка катетеров, дренажей, стентов, обработанных пиобактериофагом. В послеоперационном периоде в течение 3-5 дней назначался препарат пиобактериофаг по 40 мл 3 р. в день



помощью критерия Манна-Уитни и Хи-критерия Пирсона.

**РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ**

Перед тем как начать клиническую часть исследования было проведено определение резистентности выделенных микроорганизмов у урологических пациентов нашего стационара к препаратам бактериофагов (рис. 3).

Как видно из рисунка 3, наиболее устойчивыми к препаратам бактериофагов были *P. aeruginosa* (от 33% до 57%), *P. mirabilis* (от 47,8% до 85,7%), *K. pneumoniae* (от 60% до 68%). Устойчивость *E. coli* колебалась от 15 до 21%, в зависимости от препарата и производителя.

В таблице 2 перечислены микроорганизмы, которые были выделены из мочи пациентов II и IV групп до операции.

Во II группе, *E. coli* выделили у 11 пациентов, из них у 3 пациентов совместно с *Enterococcus faecalis*; у одного пациента *E. coli* гемолитическая в титре 10<sup>5</sup> КОЕ/мл. *Klebsiella pneumoniae* обнаружена у трех пациентов, из них у двух – совместно с *Enterococcus faecalis*. *Streptococcus anginosus* вместе с *Corynebacterium spp.* 10<sup>3</sup> КОЕ/мл. выделили у 1 пациента. В IV группе пациентов с бактериурией *E. coli* выделили у 12 пациентов, из них у 1 пациента, совместно с *Enterococcus faecalis*. В этой группе пациентов у всех выделенных возбудителей (*E. coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Streptococcus anginosus*) была выявлена чувствительность к препарату Пиобактериофагу поливалентному очищенному.

У пациентов I и III групп, которым также проводили периоперационную профилактику антибиотиками и фагами в посевах мочи роста не выявлено.

До начала нашего исследования мы выделили 100 штаммов кишечной палочки из мочи урологических пациентов и отправили их на фаговое производство компании «Микроген» в г. Пермь. До подбора препаратов бактериофагов к нашим штаммам кишечной палочки, антибактериальная активность пиобактериофага поливалентного была 72%. После подбора фагов из сточных вод из 12 городов (которые были получены с января по март 2017г) антибактериальная активность бактериофагов по Аппельману в разведении 10<sup>-1,4</sup> и выше увеличилась до 92%.

При сравнительном анализе результатов посевов мочи на флору и чувствительность к антимикробным препаратам, взятых из лоханки почки во время ПНЛТ и мочи до операции, были получены результаты, представленные в таблице 3.

При сравнительном статистическом анализе по различию между группами I-III и II-IV по критерию Хи-квадрат Пирсона получены достоверные различия в группах I и III ( $p < 0,0001$ ), между группами II и IV достоверных различий не получено.

Таким образом, антибактериальная профилактика у пациентов со стерильной мочой перед операцией имеет преимущества перед бактериофагопрофилактикой в плане «стерильности» мочи во время операции.

По результатам исследований катетеров в НИЦ эпидемиологии и микробиологии им. Н.Ф. Гамалея по факту наличия бактериального роста (наличие биопленки) на кусочках удаленных от пациентов катетеров было показано, что на большинстве клинических образцах катетеров были сформированы бактериальные пленки (в 63,4% – при фагопрофилактике и в 70% – при антибиотикопрфилактике,  $p=0,32$ ).

**Результаты клинического исследования**

При сравнительном анализе данных 4-х групп пациентов по разным показателям проводили

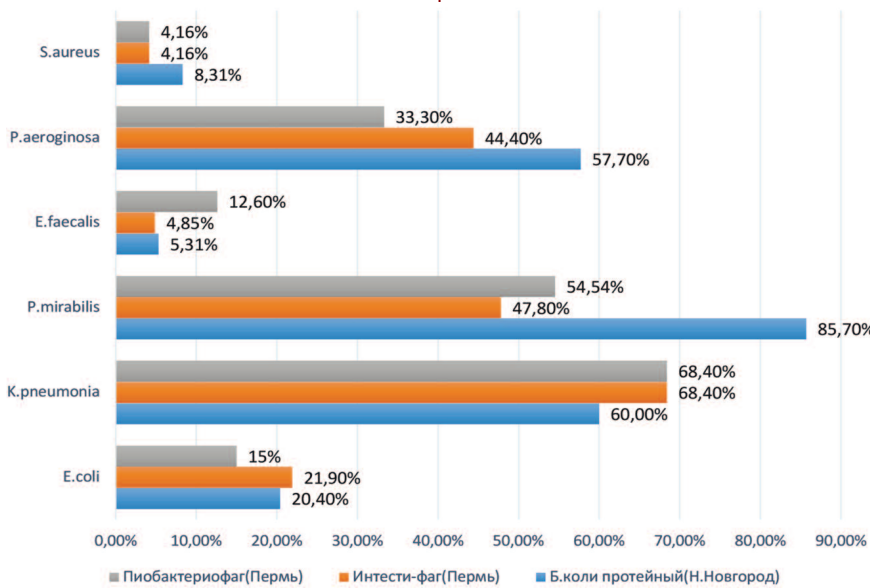


Рис. 3. Резистентность микроорганизмов к препаратам бактериофагов

**Таблица 2. Выделенные микроорганизмы из мочи пациентов до оперативного вмешательства**

Микроорганизм	Группа пациентов, получавших антибиотики (группа II)		Группа пациентов, получавших бактериофаги (группа IV)	
	Количество	%	Количество	%
<i>E. coli</i> *	11	73,3	12	80
<i>Klebsiella pneumoniae</i> *	3	20,0	1	6,7
<i>Streptococcus anginosus</i> *	1	6,7	–	–
<i>Providencia stuartii</i>	–	–	1	6,7
<i>Enterococcus faecalis</i> *	–	–	1	6,7

\*- mixt инфекция

статистический анализ по различию между группами по критерию Хи-квадрат Пирсона. Сравнивали данные лейкоцитоза, палочкоядерного сдвига, гипертермии после ПНЛТ на 1, 3, 7 сутки между 1 и 3 группами пациентов, у которых не обнаружено роста микроорганизмов в моче перед операцией и которым профилактически назначали либо антибиотики (группа I), либо бактериофаги (группа III). Пациенты с бактериурией перед ПНЛТ, которым также проводили антимикробную профилактику перед ПНЛТ

либо антибиотиком (группа II), либо бактериофагом (группа IV) – сравнивали между собой по тем же показателям (табл. 4).

Таким образом, при оценке таких показателей, как лейкоцитоз после ПНЛТ, в группе I и III, где в моче пациентов перед операцией не было выявлено роста, мы не обнаружили различий на 1 и 7 сутки после операции, тогда как по показателю: палочкоядерный сдвиг в формуле крови достоверно сдвиг был больше в группе, получавшей препараты бактериофагов.

По гипертермии после ПНЛТ во всех группах не выявлено различий, а к 7 суткам в обеих группах температура тела нормализовалась. По частоте развития ССВР (наличие  $\geq 2$  признаков воспаления) между I и III группами пациентов не обнаружено различий, тогда как в группе III у одного пациента в послеоперационном периоде развился острый пиелонефрит, что потребовало добавления антибактериальной терапии. При сравнении данных между группами II и IV (т.е. пациенты с бактериурией перед операцией), по таким показателям, как лейкоцитоз и палочкоядерный сдвиг после ПНЛТ на 1-ые, 3-и и 7-ые сутки хуже показатели были в группе, леченной бактериофагами. В то же время, по показателю – гипертермия, не выявлено различий; более того в обеих группах к 7-м суткам температура тела нормализовалась. По ССВР разницы между 2-мя группами не получено ( $p < 0,004$ ).

Сравнительный анализ бактериологических результатов мочи, катетеров, нефростомических дренажей между группами представлен в таблице 5.

Таким образом, по бактериологическим показателям антибактериальные препараты показали лучшие результаты, чем профилактика/лечение препаратами бактериофагов. Только в группе пациентов с предоперационной бактериурией на 7 сутки после ПНЛТ не получено достоверных различий в результатах бактериологического исследования мочи в обеих группах пациентов.

**Таблица 3. Микроорганизмы, выделенные из лоханки почки во время ПНЛТ у пациентов различных групп**

Микроорганизм	Количество пациентов	%
<b>Группа I</b>		
Роста микрофлоры не выявлено	14	93,3
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	1	6,7
<b>Группа II</b>		
Роста микрофлоры не выявлено	5	33,3
<i>Enterococcus faecalis</i>	2	13,3
<i>E.coli</i> *	6	40,0
<i>Klebsiella pneumoniae</i> *	2	13,3
<i>E.coli</i> выделилась у 6 пациентов, из них у 1 пациента вместе с <i>Enterococcus faecalis</i> , у 1 пациента вместе с <i>Klebsiella pneumoniae</i> <i>Klebsiella pneumoniae</i> у 2 пациентов, из них у 1 пациента вместе <i>Enterococcus faecalis</i>		
<b>Группа III</b>		
Роста микрофлоры не выявлено	10	66,7
<i>E.coli</i> *	4	26,6
<i>Morganella morganii</i>	1	6,7
*Всего <i>E.coli</i> выделилась у 4 пациентов, из них у 1 пациента вместе с <i>Enterococcus faecalis</i> , у 1 пациента - вместе с <i>Streptococcus anginosus</i> , у 1 - вместе с <i>Proteus mirabilis</i>		
<b>Группа IV</b>		
Роста микрофлоры не выявлено	7	46,7
<i>E.coli</i> *	7	46,7
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> *	1	6,7
* Всего <i>E.coli</i> выделили у 7 пациентов, из них у 2 пациентов вместе с <i>Enterococcus faecalis</i> , у 1 пациента - совместно со <i>Streptococcus anginosus</i> , у 1 - совместно с <i>Proteus mirabilis</i> . <i>Pseudomonas aeruginosa</i> выделили у 1 пациента совместно с <i>Providencia stuartii</i> , <i>Enterococcus faecalis</i> .		

**Таблица 4. Сравнительный анализ данных воспалительной реакции между группами пациентов по Хи-критерию Пирсона**

Группы пациентов	Лейкоцитоз 1 сутки	Лейкоцитоз 3 сутки	Лейкоцитоз 7 сутки	П/я сдвиг 1 сутки	ЛП/я сдвиг 3 сутки	П/я сдвиг 7 сутки	T >38°C 1 сутки	T >38°C 3 сутки	T >38°C 7 сутки	ССВР
I и III группы	н/р	$p = 0,0001$	н/р	$p = 0,0001$	$p = 0,03$	$p = 0,008$	н/р	н/р	н/р	н/д
II и IV группы	$p = 0,004$	$p = 0,004$	$p < 0,0001$	$p < 0,0001$	н/д	$p < 0,005$	н/д	н/р	н/р	н/д

Примечания: н/д – недостоверно, н/р – нет разницы

**Таблица 5. Сравнительный анализ бактериологических результатов между группами пациентов по Хи-критерию Пирсона**

Группы пациентов	Посев мочи из лоханки почки	Посев катетера	Посев нефростомического дренажа	Посев мочи 3 сутки	Посев мочи 7 сутки
I и III группы	$p < 0,0001$	$p = 0,05$	$p = 0,05$	$p < 0,0001$	$p < 0,0001$
II и IV группы	$p = 0,05$	$p < 0,001$	$p = 0,003$	$p < 0,0001$	н/д

**Таблица 6. Микроорганизмы, выделенные на поверхности уретрального катетера у пациентов различных групп**

Микроорганизм	Количество пациентов	%
<b>Группа I</b>		
Роста микрофлоры не выявлено	8	53,3
<i>Proteus mirabilis</i>	1	6,7
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	1	6,7
<i>Staphylococcus haemolyticus</i> *	2	13,3
<i>Enterococcus faecalis</i> *	3	20,0
<i>Klebsiella pneumoniae</i> *	2	13,3
* <i>Klebsiella pneumoniae</i> выделен у 2 пациентов, из них у 1 пациента вместе <i>Enterococcus faecalis</i> . <i>Enterococcus faecalis</i> - у 2 пациентов, из них у 1 вместе с <i>Staphylococcus haemolyticus</i> Примечание. В данной группе количество выделенных микроорганизмов превышает 15, так как были выделены несколько микроорганизмов с одного катетера (микст инфекция)		
<b>Группа II</b>		
Роста микрофлоры не выявлено	7	46,6
<i>Proteus mirabilis</i>	1	6,7
<i>Enterococcus faecalis</i> *	3	20,0
<i>Candida spp.</i>	1	6,7
<i>Cor.striatum</i> *	1	6,7
<i>E. coli</i> *	3	20
<i>Lac.spp.</i>	1	6,7
<i>Klebsiella pneumoniae</i> *	1	6,7
* <i>Enterococcus faecalis</i> выделен у 2 пациентов, из них у 1 пациента - вместе с <i>Klebsiella pneumoniae</i> , <i>Cor.striatum</i> у 1 пациента, совместно с <i>E.coli</i> , <i>Lac.spp.</i> Примечание. В данной группе количество выделенных микроорганизмов превышает 15, так как были выделены несколько микроорганизмов с одного катетера (микст инфекция)		
<b>Группа III</b>		
Роста микрофлоры не выявлено	6	40,0
<i>E.coli</i> *	4	26,6
<i>Klebsiella pneumoniae</i> *	2	13,3
<i>Morganella</i>	1	6,7
<i>Staphylococcus agalactiae</i>	1	6,7
<i>Enterococcus faecalis</i> *	3	20
<i>St. aureus</i>	1	6,7
*Всего <i>E.coli</i> выделилась у 4 пациентов, из них у 1 пациента вместе с <i>Enterococcus faecalis</i> , <i>Klebsiella pneumoniae</i> у 2 пациентов, из них у 1 пациента вместе с <i>Enterococcus faecalis</i>		
<b>Группа IV</b>		
Роста микрофлоры не выявлено	3	20,0
<i>E.coli</i> *	7	46,7
<i>St.epidermidis</i> *	1	6,7
<i>Cor.striatum</i> *	1	6,7
<i>Enterobacter cloacae</i>	1	6,7
* Всего <i>E.coli</i> выделили у 7 пациентов, из них у 3 пациентов вместе с <i>Enterococcus faecalis</i> , у 1 пациента - вместе с <i>Enterococcus faecalis</i> и <i>St.epidermidis</i> , у 1 пациента совместно с <i>Cor.striatum</i> Примечание. В данной группе количество выделенных микроорганизмов превышает 15, так как были выделены несколько микроорганизмов с одного катетера (микст инфекция)		

В таблице 6 представлены бактериологические данные по уретральным катетерам, удаленным в 1 сутки после ПНЛТ.

При сравнительном анализе бактериологических результатов уретральных катетеров между группами пациентов по Хи-критерию Пирсона между группами I и III получена тенденция к статистической достоверности  $p=0,059$ , а различия между группами II и IV статистически достоверны ( $p<0,0001$ ). Таким образом, кратковременная (30 минут) обработка уретральных катетеров препаратами бактериофагов и фаготерапия не снижают контаминацию катетеров микроорганизмами, также как и применение антибиотиков.

В таблице 7 представлены данные по выделенным микроорганизмам с поверхности нефростомических дренажей, как обработанных, так и необработанных препаратом Пиобактериофага в течение 30 минут до ПНЛТ.

При сравнительном анализе данных групп I и III, а также II и IV, используя критерий Хи- квадрат Пирсона, данные отличаются достоверно ( $p<0,001$ ).

При сравнении среднего койко/дня в 2-х группах пациентов, леченных бактериофагами или антибиотиками не получено статистической разницы (11,3 vs 10,48  $p=0,86$ ).

Есть достоверные отличия только при анализе сопряженности таких показателей, как почечная недостаточность и развитие ССВР в случае применения антибиотиков. При сравнительном анализе между объединенными группами (получавшие антибиотики и получавшие бактериофаги) с помощью критерия Манна-Уитни нет достоверности в отличиях между группами по таким показателям, как лейкоцитоз, палочкоядерный сдвиг, гипертермия. Таким образом, в целом, антибактериальная профилактика и бактериофагопрофилактика показали одинаковый эффект.

Влияние какого либо фактора на развитие инфекционно-воспалительных осложнений ИВО после операции не доказано из-за малой выборки

**Таблица 7. Микроорганизмы, выделенные с поверхности нефростомических дренажей в различных группах больных**

Микроорганизм	Количество пациентов	%
<b>Группа I</b>		
Роста микрофлоры не выявлено	8	53,3
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	2	13,3
<i>Staphylococcus hominis</i>	1	6,7
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	2	13,3
<i>Staphylococcus haemolyticus</i>	1	6,7
<i>Enterococcus faecalis</i>	1	6,7
<b>Группа II (n=13)</b>		
Роста микрофлоры не выявлено	7	46,6
<i>Enterococcus faecalis</i> *	1	6,7
<i>E. coli</i> *	3	20,0
<i>Klebsiella pneumoniae</i> *	1	6,7
<i>Candida albicans</i>	1	6,7
<p><i>Escherichia coli</i> всего выделен у 3 пациентов, из них у 2 - вместе с <i>Enterococcus faecalis</i>.  <i>Enterococcus faecalis</i> всего выделился у 4 пациентов, из них у 2 - с <i>Escherichia coli</i>.</p> <p>Примечание 1  Общее количество выделенных микроорганизмов превышает 13, так как отмечалась микст инфекция.</p> <p>Примечание 2  В группе количество исследуемых нефростомических дренажей 13, так как 2 пациента были выписаны с функционирующими нефростомическими дренажами.</p>		
<b>Группа III (n=13)</b>		
Роста микрофлоры не выявлено	2	15,3
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	1	7,6
<i>Klebsiella pneumoniae</i> *	1	7,6
<i>St. aureus</i>	3	23,0
<i>Acinetobacter baumannii</i>	1	7,6
<i>Enterococcus faecalis</i> *	1	7,6
<i>Corynebacterium spp.</i>	1	7,6
<i>Proteus mirabilis</i>	1	7,6
<p>В группе количество исследуемых нефростомических дренажей 13, так как 2 пациента были выписаны с функционирующими нефростомическими дренажами</p>		
<b>Группа IV</b>		
Роста микрофлоры не выявлено	8	61,5
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	1	7,6
<i>Escherichia coli</i> *	2	15,3
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	1	7,6
<i>Enterococcus faecalis</i> *	1	7,6
<p><i>Escherichia coli</i> всего выделена у 2 пациентов, из них у 1-вместе с <i>Enterococcus faecalis</i>. <i>Enterococcus faecalis</i> выделился у 1 пациента вместе с <i>Escherichia coli</i>.</p> <p>Примечание 1  Общее количество выделенных микроорганизмов превышает 13, так как отмечалась микст инфекция.</p> <p>Примечание 2  В группе пациентов получающих профилактику и лечение антибиотиками с бактериурией количество исследуемых нефростомических дренажей 13, так как 2 пациента были выписаны с функционирующими нефростомическими дренажами.</p>		

данных, но, например, влияние множественных камней на ИВО может при большой выборке оказаться достоверным, т.к. в настоящем исследовании  $p=0,06$ .

Через 30 дней после выписки пациентов из клиники (проводили телефонный опрос, так как большинство пациентов были иногородними). В группе, получавшей антибиотики, у одного пациента за это время была проведена повторная операция по поводу резидуального камня почки. В обеих группах отмечалась бактериурия по данным клинического анализа мочи: в I группе пациентов у 18,75%, в III группе – у 13,3%. В тоже время как во II группе бактериурия была в 26,6%, а в IV – у 20% пациентов. При сравнительном анализе статистической достоверности различий этого показателя между группами с применением бактериофагов и без них не получено.

## ВЫВОДЫ

Препарат пиобактериофаг поливалентный очищенный может применяться с целью профилактики и лечения инфекционно-воспалительных осложнений при ПНЛТ, как альтернатива антибактериальной профилактике, что имеет большое значение в условиях роста антибиотикорезистентных возбудителей. По таким показателям, как повышение температуры тела после операции на 1-ые, 3-и, 7-ые сутки, а также по развитию синдрома системной воспалительной реакции достоверных различий не получено. Более того, к 7-м суткам показатели крови (лейкоциты и палочкоядерные нейтрофилы) пришли к нормальным значениям во всех 4-х группах, что свидетельствует о равной эффективности как антибиотиков, так и бактериофагов.

Для улучшения антимикробного действия необходим постоянный мониторинг чувствительности микроорганизмов к препаратам бактериофагов и постоянный подбор (обновление) препаратов бактериофагов к возбудителям конкретного стационара или пациента. ■

**Ключевые слова:** перкутанная нефролитотрипсия, мочевиная инфекция, пиобактериофаг.

**Key words:** percutaneous nephrolithotripsy, urinary infection, pyobacteriophage.

**Резюме:**

В статье приводятся данные о антимикробной профилактике инфекционно-воспалительных осложнений после перкутанной нефролитотрипсии. Исследование проведено у 60 пациентов с коралловидными и множественными камнями почек, подвергшихся перкутанной нефролитотрипсии (ПНЛТ). С целью профилактики инфекционно-воспалительных осложнений после ПНЛТ применяли либо препарат пиобактериофаг, либо антибиотик. Нефростомические дренажи и уретральные катетеры обрабатывали препаратом пиобактериофаг в течение 30 минут для уменьшения формирования бактериальной биопленки. Исследование показало, что пиобактериофаг может применяться с целью профилактики и лечения инфекционно-воспалительных осложнений при ПНЛТ, как альтернатива антибактериальной профилактике, что имеет большое значение в условиях роста антибиотикорезистентных возбудителей. По таким показателям, как повышение температуры тела после операции на 1,3,7 сутки, а также по развитию синдрома системной воспалительной реакции достоверных различий между группами не получено. Более того, к 7 суткам показатели крови (лейкоциты и палочкоядерные нейтрофилы) пришли к нормальным значениям во всех 4-х группах, что свидетельствует о равной эффективности как антибиотиков, так и бактериофагов. Для улучшения антимикробного действия необходим постоянный мониторинг чувствительности микроорганизмов к препаратам бактериофагов и постоянный подбор (обновление) препаратов бактериофагов к возбудителям конкретного стационара или пациента.

*Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.*

**Summary:  
Prevention of infectious and inflammatory complications after percutaneous nephrolithotripsy using the drug pyobacteriophage**

*Т.С. Перепанова, Д.С. Меринов, А.В. Казаченко, Э.Р. Толордава, Ю.А.Малова*

Data on antimicrobial prophylaxis of infectious complications after percutaneous nephrolithotomy is presented in this article. The study was conducted among 60 patients with staghorn and multiple kidney stones who underwent percutaneous nephrolithotripsy (PCNL).

For prevention of infectious complications of PCNL pyobacteriophage preparation or antibiotic drug were used. Nephrostomic tubes and urethral catheters were treated with pyobacteriophage preparation for 30 minutes to hinder the formation of bacterial biofilms.

The study has shown that pyobacteriophage may be used for prevention and treatment of infectious complications of PCNL as an alternative to antibiotic prophylaxis, which is of great importance considering a rising prevalence of antibiotic-resistant strains. There was no difference in body temperature at 1, 3 and 7 days after the surgery, as well as in incidence of systemic inflammatory response between two groups. Moreover, 7 days after the surgery blood count parameters (white blood cells and banded neutrophils) were back to normal in all 4 groups, which leads to an assumption that antibiotics and bacteriophage preparations have equal efficacy.

Constant monitoring of microbial sensitivity to bacteriophage preparations and regular selection of bacteriophages most suitable for a specific hospital or patient are required to improve antimicrobial activity.

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

**ЛИТЕРАТУРА**

1. Michel MS, Trojan L, Rassweiler JJ. Complications in percutaneous nephrolithotomy. *Eur Urol* 2007;51(4):899-906.
2. Kreydin, EI, Eisner BH. Risk factors for sepsis after percutaneous renal stone surgery. *Nat Rev Urol* 2013;10(10):598-605. doi:10.1038/nrurol.2013.183
3. Rivera M, Viers B, Cockerill P, Agarwal D, Mehta R, Krambeck AJ. Pre- and postoperative predictors of infection-related complications in patients undergoing percutaneous nephrolithotomy. *Endourol* 2016;30(9):982-6. doi: 10.1089/end.2016.0191.
4. Liu Yu-qing, Lu Jian, HAO Yi-chang, XIAO Chun-lei, MA Lu-lin. Predicting model based on risk factors for urosepsis after percutaneous nephrolithotomy. *J Peking University* 2018;50(3):507-513
5. Bolomytis S, Harding R, Timoney A, Keeley F, Jacobson K, Collin N, Philip J. PCNL SIRS risk increasing in patients with positive stone culture and suboptimal renal drainage. *Bristol Urological Institute, EAU*, 2018. Poster 325,
6. Bonkat G, Pickard R, Bartoletti R., Cai T, Bruyère F, Geerlings SE, et al. Guidelines EAU. *Urological Infections*. URL: <https://uroweb.org/guideline/urological-infections/>
7. Seyrek M, Binbay M, Yuruk E, Akman T, Aslan R, Yazici O, et al. Perioperative prophylaxis for percutaneous nephrolithotomy: Randomized study concerning the drug and dosage. *J Endourol* 2012;26(11):1431-6. doi: 10.1089/end.2012.0242.
8. Tuzel E., Aktepe OC, Akdogan B. Prospective comparative study of two protocols of antibiotic prophylaxis in percutaneous nephrolithotomy. *J Endourol* 2013;27(2):172-6. doi: 10.1089/end.2012.0331.

# Профилактика инфекционных осложнений после трансректальной мультифокальной биопсии предстательной железы: оценка эффективности комбинированного противомикробного препарата Комбифлокс®

**З.А. Кадыров, М.В. Фаниев, И.Б. Сосновский, Н.П. Шевченко**

<sup>1</sup> Кафедра «Эндоскопической урологии» ФПК МР ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», МБУЗ «Детская городская клиническая больница № 1» г. Краснодар

<sup>2</sup> ГБУЗ «Клинический Онкологический диспансер» г. Краснодар

## Сведения об авторах:

Кадыров З.А. – д.м.н., профессор, заведующий кафедрой эндоскопической урологии РУДН, г. Москва.

Kadyrov Z.A. – D.M.S., Professor, Head of the Department of Endoscopic Urology, RUDN University, Moscow

Фаниев М.В. – к.м.н., доцент кафедры эндоскопической урологии РУДН, врач-уролог отделения ВРТ Центра репродуктивной и клеточной медицины МБУЗ ДГКБ №1, г. Краснодар, e-mail: faniev.mv@gmail.com

Faniev M.V. – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Endoscopic Urology, PFUR, urologist of the Department of ART of the Center for Reproductive and Cellular Medicine, MBUZ DGKB № 1, Krasnodar, e-mail: faniev.mv@gmail.com

Сосновский И.Б. – д.м.н., заведующий 2 онкоурологическим отделением ГБУЗ КОД №1, г. Краснодар

Sosnovsky I.B. – doctor of medical sciences, head of the 2 oncurological department, GBUZ CODE No. 1, Krasnodar

Шевченко Н.П. – ассистент кафедры клинической фармакологии ФГБОУ ВО Куб ГМУ МЗ РФ, врач клинический фармаколог ГБУЗ КОД №1, г. Краснодар

N.P. Shevchenko – Assistant of the Department of Clinical Pharmacology of the FSBEI HE Cube GMU of the Ministry of Public Health of the Russian Federation, physician clinical pharmacologist GBUZ CODE No. 1, Krasnodar

**В** структуре онкологических заболеваний в ряде стран рак предстательной железы (РПЖ) выходит на 3-е место после рака легкого и желудка. По величине прироста в России при темпе прироста 31,4% РПЖ занимает 2-е место после меланомы кожи (35,0%) и значительно превосходит злокачественные заболевания легких (5,0%) и желудка (10,2%) [1,2,3,7,8].

При выполнении лечебно-диагностических мероприятий, направленных на скрининг онкологической патологии простаты, врачи онкологи не всегда учитывают урологический анамнез пациентов и прибегают к антибиотикопрофилактике без учета особенностей микробной флоры и антибиотикорезистентности у данной группы пациентов. Антибиотикорезистентность микроорганизмов — одна из наиболее острых проблем современной медицины. В условиях высокой резистентности микроорганизмов к применяемым антимикроб-

ным препаратам, особенно актуальным является соблюдение в клинической практике врача уролога стратегии рационального применения антибиотиков для профилактики и лечения инфекционных осложнений при оперативных вмешательствах и манипуляциях с учетом фармакокинетических особенностей препарата, спектра возбудителей и чувствительности микроорганизмов к антибиотику [4,5,6].

Комбифлокс® – комбинированный антибактериальный препарат, содержащий в своем составе офлоксацин 200 мг и орнидазол 500 мг, полностью удовлетворяет всем требованиям, предъявляемым сегодня к антибиотикам, применяемым для профилактики и лечения инфекций в урологии. Офлоксацин – представитель 2-го поколения фторированных хинолонов с высокой бактерицидной активностью в отношении более 90% патогенов, вызывающих инфекции уrogenитального тракта, в том числе внутриклеточных микроорганизмов,

обладает рядом преимуществ. Офлоксацин характеризуется отсутствием эффекта первичного прохождения через печень и первичного метаболизма, что позволяет достичь высокой концентрации препарата в крови с биодоступностью 95%. Выводится преимущественно почками (более 80%) в неизменном виде, поэтому концентрация препарата в паренхиме почек и в чашечно-лоханочной системе высокая, а гепатотоксичность минимальна. Орнидазол – компонент препарата Комбифлокс® – средство с мощным противопрозоидным, противомикробным и антианаэробным спектром активности и минимальной резистентностью возбудителей, обладает лучшими фармакокинетическими свойствами среди всех 5-нитроимидазолов. Биодоступность препарата приближается к 100%. Препарат медленно выводится из организма – период полувыведения составляет 10-14 часов, что позволяет дольше сохранять высокую концентрацию действующих веществ

в крови и тканях и, соответственно, уменьшить кратность приема. В минимальной степени, по сравнению с препаратами своей группы, обладает лекарственными взаимодействиями, в том числе с алкоголем. Таким образом, комбинированный препарат Комбифлокс® – максимально удовлетворяет всем требованиям, предъявляемым к антибиотику для профилактики инфекции, в том числе генерализованной, после вмешательств на органах мочеполовой системы, манипуляций на предстательной железе с доступом через прямую кишку, учитывая спектр возможных возбудителей кишечной флоры. Противомикробный спектр включает в себя грамположительные аэробы: *Staphylococcus aureus* (метициллин-чувствительные), *Staphylococcus epidermidis* (метициллин-чувствительные), *Staphylococcus saprophyticus*, *Streptococcus pneumoniae* (пенициллин-чувствительные), *Streptococcus pyogenes*. Активен в отношении грамотрицательных аэробов: *Acinetobacter calcoaceticus*, *Bordetella pertussis*, *Citrobacter freundii*, *Citrobacter koseri*, *Enterobacter aerogenes*, *Enterobacter cloacae*, *Escherichia coli*, *Haemophilus ducreyi*, *Haemophilus influenzae*, *Klebsiella oxytoca*, *Moraxella catarrhalis*, *Morganella morganii*, *Klebsiella pneumoniae*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Proteus mirabilis*, *Proteus vulgaris*, *Providencia rettgeri*, *Providencia stuartii*, *Pseudomonas aeruginosa* (быстро вырабатывают устойчивость), *Serratia marcescens*. Обладает противомикробным действием на анаэробы: *Clostridium perfringens* и другие микроорганизмы *Chlamydia trachomatis*, *Chlamydia pneumoniae*, *Gardnerella vaginalis*, *Legionella pneumophila*, *Mycoplasma hominis*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Ureaplasma urealyticum*.

**Цель работы:** изучение эффективности комбинированного противомикробного препарата Комбифлокс® производства компании «Микро Лабс», (Индия) в профилактике инфекционных осложнений после трансректальной мультифокальной биопсии предстательной железы.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование включены 60 мужчин от 40 до 75 лет (средний возраст 56,4 лет), которым выполнена трансректальная мультифокальная биопсия предстательной железы под ультразвуковым наведением. Критериями включения являлись:

- Возраст 40 – 75 лет;
- Больные, находящиеся на амбулаторном лечении;
- Показания для трансректальной мультифокальной биопсии предстательной железы
- Стерильный посев мочи;
- Отсутствие проведения противомикробной терапии в течение предшествующих 90 дней.

### Критерии исключения:

- Возраст младше 40 и старше 75 лет;
- Наличие катетеров или других медицинских приспособлений для оттока мочи
- Бессимптомная бактериурия
- Повышенная чувствительность к любому из компонентов препарата в анамнезе;
- Нарушения функции печени и почек;
- Сахарный диабет;

Всем пациентам выполнялась следующая подготовка кишечника: введение 5 мл раствора для ректального введения Микролакса в прямую кишку за 3 часа до исследования.

С целью профилактики инфекционных осложнений назначен комбинированный противомикробный препарат «Комбифлокс®», содержащий 500 мг орнидазола и 200 мг офлоксацина, по 1 таблетке 2 раза в сутки за 2 дня до манипуляции, в день манипуляции, и в течение 2 дней после ее проведения.

Активный период наблюдения после включения пациента в исследование составил 18 дней и состоял из трех визитов к врачу-урологу:

Первый визит (V1) за 3 дня до проведения манипуляции, на котором интерпретировались резуль-

таты скринингового исследования (общеклинического анализа крови, общеклинического анализа мочи, биохимического анализа крови (общий билирубин, креатинин, глюкоза, АЛТ, АСТ, СРБ), бактериологический посев мочи. На втором визите (V2) через 7 суток оценивались следующие лабораторные данные: общеклинический анализ крови, общеклинический анализ мочи, бактериологический посев мочи. Также оценивалась переносимость пациентами препарата Комбифлокс® и каждому пациенту проводилась термометрия. Третий визит (V3) спустя 15 дней от момента проведения манипуляции, где проводились контрольные лабораторные исследования общеклинического анализа крови, общеклинического анализа мочи, биохимического анализа крови (общий билирубин, креатинин, глюкоза, АЛТ, АСТ, СРБ). При наличии лейкоцитургии в общеклиническом анализе мочи проводится микробиологическое исследование и, в случае выявления микроорганизмов, бактериологический посев мочи. Также проводился контроль оценки переносимости комбинированного противомикробного препарата Комбифлокс® в соответствии с Протоколом исследования переносимости комбинированного противомикробного препарата Комбифлокс®.

## РЕЗУЛЬТАТЫ

Все пациенты, включенные в исследование, выполнили протокол в полном объеме. Эффективность оценивалась по отсутствию инфекционных осложнений (острый бактериальный простатит, острый орхоэпидидимит, уретральная лихорадка и уросепсис), а также стерильные посевы мочи на 7-е сутки после манипуляции. Зарегистрирован один случай развития на 3-и сутки инфекционных осложнений у пациента 51 года без урологического анамнеза – пациент стал предъявлять жалобы на

повышение температуры тела до 39,0 с ознобом, боли в области мошонки, преимущественно слева, гиперемии кожи мошонки, а также дизурические явления. В общем анализе крови отмечался лейкоцитоз до  $13 \times 10^9/\text{л}$  с нейтрофильным сдвигом до 89%, С-реактивный белок увеличился до 146 мг/л. При этом роста микроорганизмов в крови, секрете простаты обнаружено не было. По данным инструментальных исследований (ТРУЗИ предстательной железы, КТ органов брюшной полости и малого таза) изменений не выявлено. При проведении УЗИ наружных половых органов отмечены УЗ-признаки орхоэпидимита с явлениями реактивной водянки. При дальнейшем обследовании в посевах мочи выделен полирезистентный штамм *E.coli*, резистентный к беталактам, фторхинолонам и аминогликозидам, за исключением карбапенемов (рис. 1,2).

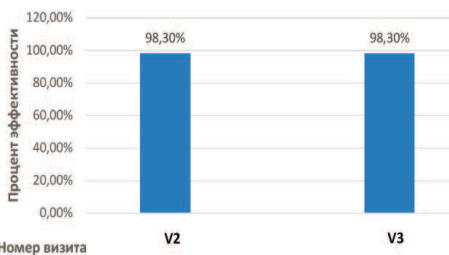


Рис. 1. Мониторинг динамики эффективности протокола наблюдения

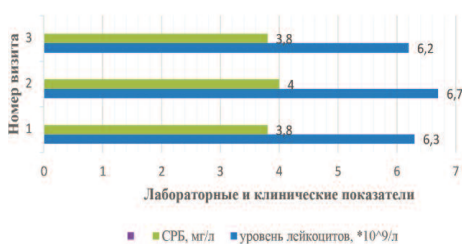


Рис. 2. Лабораторные показатели эффективности препарата Комбифлокс® у пациентов, выполнивших условия протокола

В остальных 59 случаях применения комбинированного противомикробного препарата Комбифлокс® при трансректальной мультифокальной биопсии предстательной железы инфекционных осложнений зарегистрировано не было. Эффективность составила 98,3%.

Безопасность оценивалась путем регистрации всех побочных эффек-

фектов, связанных с приемом препарата Комбифлокс®.

Нежелательные реакции, связанные с приемом препарата Комбифлокс®:

1. Со стороны пищеварительной системы: диарея, тошнота, рвота – 2%.

2. Со стороны нервной системы: головная боль, сонливость, головокружение – 1%.

3. Аллергические реакции – 1%.

## ОБСУЖДЕНИЕ

Согласно европейским и национальным рекомендациям по профилактике инфекций в урологии, перед трансректальной биопсией предстательной железы рекомендовано назначение единовременное назначение фторхинолонов за 2 часа до манипуляции однократно при стерильном посеве мочи [9,10,11].

Однако фторхинолоны в качестве монотерапии лишены антианаэробной активности, а при трансректальном подходе повышается потребность в профилактике анаэробного инфицирования кишечной флорой [12].

Также следует учесть, что действующие вещества, входящие в состав препарата, проявляют синергичное действие против возбудителей, особенно учитывая тот факт, что при проведении трансректальной биопсии в амбулаторной или стационарной практике врачи не всегда имеют возможность проводить комплексное исследование на предмет выявления инфекций, передающихся половым путем, и не имеют представления о полном микробном пейзаже пациента. Достаточно часто предоперационный стандарт обследования минимизирован и ограничен общим анализом мочи и бактериальным посевом мочи. Вторым немаловажным фактором является возрастной аспект группы пациентов, которым запланирована полифокальная биопсия

простаты, где средний возраст составляет в нашем исследовании составил 56,4 года, а по мировым данным колеблется в преобладающем диапазоне от 48,3- до 75,7 по многочисленным работам наших и зарубежных авторов [13,14]. В связи с чем следует учесть этиологический спектр возбудителей у пожилых пациентов, имеющих некоторые особенности в сравнении с лицами более молодого возраста, что необходимо учитывать при выборе антибиотика. С учетом типичных для гериатрических пациентов инфекций, где следует учесть не только высокую частоту инфекций мочевыводящих путей (*E. coli*, *Proteus spp.*, *Enterococcus spp.*), но и пневмонию, инфекции мягких тканей, диабетическая стопа, инфекции, протезированных суставов и общую коморбидность больных старшей возрастной группы. Немаловажным элементом эффективности антибиотикопрофилактики является и учет фактора антибиотикорезистентности, присущий данному возрастному контингенту, чему очень часто способствуют рецидивирующие инфекции мочевыводящих путей, многократные оперативные пособия на органах малого таза (герниопластики с использованием сетчатых имплантатов, повторные мультифокальные биопсии простаты, колопроктологические операции и др.). Частое использование антибиотиков по поводу лихорадок неясного генеза, вирусных инфекций. Отдельное место занимает нозокомиальная инфекция, пребывания в домах длительного проживания, малоподвижный образ жизни и зачастую близкий контакт с детьми дошкольного возраста. Несанкционированное потребление малых доз антибиотиков, а также бессистемный прием препаратов различных групп приводит к появлению полирезистентных штаммов у данной группы пациентов, что во многом в последствии затрудняет выбор адекватной антибиотикотерапии.



## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На основании проведенного исследования, можно сделать вывод, что применение комбинированного противомикробного пре-

парата Комбифлокс® при трансректальной мультифокальной биопсии предстательной железы с целью профилактики инфекционных осложнений является высокоэффективным и имеющим ми-

нимальное число нежелательных побочных явлений, а также микробиологически обоснованным с учетом потенциальных возбудителей при трансректальном доступе. ■

**Ключевые слова:** трансректальная биопсия предстательной железы, рак простаты, осложнения биопсии простаты, антибиотикопрофилактика.

**Key words:** transrectal prostate biopsy, prostate cancer, complications of prostate biopsy, antibiotic prophylaxis.

### Резюме:

*Введение.* При выполнении лечебно-диагностических мероприятий, направленных на скрининг онкологической патологии простаты, врачи онкологи не всегда учитывают урологический анамнез пациентов и прибегают к антибиотикопрофилактике без учета особенностей микробной флоры и антибиотикорезистентности у данной группы пациентов.

*Цель.* Изучение эффективности комбинированного противомикробного препарата Комбифлокс® производства компании «Микро Лабс», (Индия) в профилактике инфекционных осложнений после трансректальной мультифокальной биопсии предстательной железы.

*Материалы и методы.* В исследование включены 60 мужчин от 40 до 75 лет (средний возраст 56,4 лет), которым выполнена трансректальная мультифокальная биопсия предстательной железы под ультразвуковым наведением. С целью профилактики инфекционных осложнений назначен комбинированный противомикробный препарат «Комбифлокс®», содержащий 500 мг орнидазола и 200 мг офлоксацина, по 1 таблетке 2 раза в сутки за 2 дня до манипуляции, в день манипуляции, и в течение 2 дней после ее проведения. Активный период наблюдения после включения пациента в исследование составил 18 дней.

*Результаты.* В 59 случаях применения комбинированного противомикробного препарата Комбифлокс® при трансректальной мультифокальной биопсии предстательной железы инфекционных осложнений зарегистрировано не было. Эффективность составила 98,3%.

*Выводы.* Применение комбинированного противомикробного препарата Комбифлокс® при трансректальной мультифокальной биопсии предстательной железы с целью профилактики инфекционных осложнений является высокоэффективным и имеющим минимальное число нежелательных побочных явлений, а также микробиологически обоснованным с учетом потенциальных возбудителей при трансректальном доступе.

*Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.*

### Summary:

#### Prevention of infectious complications after transrectal multifocal prostate biopsy: evaluation of the effectiveness of the combined antimicrobial drug Combiflox®

Z.A. Kadyrov, M.V. Faniev, I.B. Sosnovsky, N.P. Shevchenko

*Introduction.* When performing therapeutic and diagnostic measures aimed at screening for prostate cancer, oncologists do not always take into account the urological history of patients and resort to antibiotic prophylaxis without taking into account the characteristics of microbial flora and antibiotic resistance in this group of patients.

*Purpose.* To study the effectiveness of the combined antimicrobial drug Combiflox manufactured by Micro labs (India) in the prevention of infectious complications after transrectal multifocal prostate biopsy.

*Materials and methods.* The study included 60 men aged 40 to 75 years (mean age 56.4 years) who underwent transrectal multifocal prostate biopsy under ultrasound guidance. With the aim of prevention of infectious complications assigned to combined anti-microbial drug "Combiflex", which contains 500 mg of Ornidazole and 200 mg of ofloxacin, and 1 tablet 2 times a day for 2 days before the manipulation, time manipulation, and for 2 days after the conference. The active follow-up period after the patient was included in the study was 18 days.

*Results.* In 59 cases, the use of combined antimicrobial drug Combiflex with transrectal multifocal prostate biopsy infectious complications were not recorded. The efficiency was 98.3%.

*Summary.* The use of the combined antimicrobial drug Combiflox in transrectal multifocal prostate biopsy for the prevention of infectious complications is highly effective and has a minimum number of undesirable side effects, as well as microbiologically justified taking into account potential pathogens in transrectal access.

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

## ЛИТЕРАТУРА

1. Пушкарь Д.Ю., Раснер П.И. Диагностика и лечение локализованного рака предстательной железы. М.: МЕДпресс-информ, 2008. 320 с.: 5-22
2. Ковылина М.В. Кликоморфологическая характеристика предраковых заболеваний и рака предстательной железы. Автореф. дис. канд. мед. наук. М., 2006. с. 2-18
3. Трапезников Н.Н., Аксель Е.М. Статистика злокачественных новообразований в России и странах СНГ (Состояние онкологической помощи, заболеваемость и смертность). М.; 2001, с. 5-17
4. Зайцев А.В., Пушкарь Д.Ю., Раснер П.И., Говоров А.В. Антибактериальная профилактика при трансректальной биопсии предстательной железы *РМЖ* №14 от 26.06.2009 стр. 910
5. Козлов Р. С. Антимикробные препараты и резистентность микроорганизмов: две стороны медали //Ведомости научного центра экспертизы средств медицинского применения. М., 2007. № 3. С. 30–32.
6. Стратегия и тактика рационального применения антимикробных средств в амбулаторной практике: Евразийские клинические рекомендации /под ред. С.В.Яковлева, С.В. Сидоренко, В.В. Рафальского, Т.В. Спичак М.: Издательство «Pre100Print»,2016-144стр.119-122
7. Научная библиотека диссертаций и авторефератов disserCat <http://www.dissercat.com/content/klinicheskaya-i-morfologicheskaya-kharakteristika-rakovykh-i-predrakovykh-zabolevanii-prosta#ixzz5XNwYwyg4>
8. Научная библиотека диссертаций и авторефератов disserCat <http://www.dissercat.com/content/klinicheskaya-i-morfologicheskaya-kharakteristika-rakovykh-i-predrakovykh-zabolevanii-prosta#ixzz5XNwL6Qf7>
9. Webb NR, Woo NH. Antibiotic prophylaxis for prostate biopsy. *BJU Int* 2002; 89: 824–8
10. Humphery P.A. Prostate pathology. Chicago, 2003.
11. Nobrega de Jesus C M, Correa L A, Padovani C R. Complications and risk factors in transrectal ultrasound-guided prostate biopsies. *Sao Paulo Med J* 2006124(4):198–202.
12. Miura T, Tanaka K, Shigemura K, Nakano Y, Takenaka A, Fujisawa M. Levofloxacin resistant Escherichia coli sepsis following an ultrasound-guided transrectal prostate biopsy: Report of four cases and review of the literature *International Journal of Urology* 2008 15, 457–459
13. Efficacy of combined prophylactic use of levofloxacin and isepamicin for transrectal prostate needle biopsy: A retrospective single-center study. Nakagawa R, Shigehara K, Aoyama S, Urata S, Ofude M, Miyagi T, Nakashima T, Izumi K, Mizokami A. *J Infect Chemother* 2019 1. pii: S1341-321X(19)30018-2. doi: 10.1016/j.jiac.2019.01.004.
14. Predictive Factors and Oncologic Outcome of Downgrade to Pathologic Gleason Score 6–7 after Radical Prostatectomy in Patients with Biopsy Gleason Score 8–10. Chung DY, Lee JS, Goh HJ, Koh DH, Kim MS, Jang WS, Choi YD. *J Clin Med*. 2019 Mar 30;8(4). pii: E438. doi: 10.3390/jcm8040438.

## REFERENCES (4)

1. Pushkar' D.YU., Rasner P.I. Diagnostika i lechenie lokalizovannogo raka predstatel'noj zhelezy. – М.: MEDpress–inform, 2008. – 320 s.: 5-22 (In Russian)
2. Kovylyina M.V. Klinikomorfologicheskaya harakteristika predrakovykh zabolevanij i raka predstatel'noj zhelezy. Avtoref. dis. kand. med. nauk. М., 2006. s. 2-18 (In Russian)
3. Trapeznikov N.N., Aksel' E.M. Statistika zlokachestvennyh novooobrazovanij v Rossii i stranah SNG (Sostoyanie onkologicheskoy pomoshchi, zaboлеваemost' i smertnost'). М.; 2001, s. 5-17 (In Russian)
4. Zajcev A.V., Pushkar' D.YU., Rasner P.I., Govorov A.V. Antibakterial'naya profilaktika pri transrektal'noj biopsii predstatel'noj zhelezy *RMZH* №14 от 26.06.2009 стр. 910 (In Russian)
5. Kozlov R. S. Antimikrobnye preparaty i rezistentnost' mikroorganizmov: dve storony medali //Vedomosti nauchnogo centra ehksper-tizy sredstv medicinskogo primeneniya. М., 2007. № 3. С. 30–32.
6. Strategiya i taktika racional'nogo primeneniya antimikrobnyh sredstv v ambulatornoj praktike: Evrazijskie klinicheskie rekomendacii /pod red. S.V.Yakovleva, S.V. Sidorenko, V.V. Rafal'skogo, T.V. Spichak М.: Izdatel'stvo «Pre100Print»,2016-144str.119-122 (In Russian)
7. Nauchnaya biblioteka dissertacij i avtoreferatov disserCat <http://www.dissercat.com/content/klinicheskaya-i-morfologicheskaya-kharakteristika-rakovykh-i-predrakovykh-zabolevanii-prosta#ixzz5XNwYwyg4> (In Russian)
8. Nauchnaya biblioteka dissertacij i avtoreferatov disserCat <http://www.dissercat.com/content/klinicheskaya-i-morfologicheskaya-kharakteristika-rakovykh-i-predrakovykh-zabolevanii-prosta#ixzz5XNwL6Qf7> (In Russian)

# КОМБИФЛОКС®

Офлоксацин 200 мг  
+ Орнидазол 500 мг

Таблетки № 10, 20, 100  
Режим дозирования:  
1 таблетка 2 раза в день  
в течение 7-10 дней

В 60-70% случаев причиной  
воспалительных заболеваний мочеполовой  
системы является МИКСТ-инфекция<sup>1</sup>

**Комбифлокс - единственный в России комбинированный препарат,  
активный в отношении всего спектра клинически значимых  
патогенов**

## АКТИВНОСТЬ РАЗЛИЧНЫХ ПРЕПАРАТОВ В ОТНОШЕНИИ ПАТОГЕНОВ СМЕШАННЫХ ИНФЕКЦИЙ<sup>2</sup>

	<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	<i>Chlamydiae trachomatis</i>	Гр -	Анаэробы	Гр +	<i>Trichomonas vaginalis</i>
<b>КОМБИФЛОКС®</b>	<b>++</b>	<b>++</b>	<b>++</b>	<b>++</b>	<b>++</b>	<b>++</b>
Тетрациклины	+	++	+-	+-	+-	-
Макролиды	+-	++	-	-	++	-
Цефалоспорины III поколения	++	-	++	+-	++	-
Пенициллины	+-	-	+-	++	++	-
Фторхинолоны	++	+	+-	-	+-	-
Клиндамицин	-	-	-	++	++	-

### Показания к применению:

- воспалительные процессы уrogenитального тракта неизвестной (невьясненной) этиологии
- микст-инфекции
- хронические воспалительные заболевания мочеполовой сферы

Производитель:  
«Микро Лабс  
Лимитед»



Официальный дистрибьютор в РФ: ЗАО «Мединторг»

123103 Москва, проспект Маршала Жукова, дом 74, к. 2

+7 (495) 921-25-15 | mail@medintorg.ru

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



Основано в 1994 году

**МЕДИНТОРГ**  
акционерное общество

1. Генитальные инфекции. Стрижаков А.Н., Давыдов А.И., Баев О.Р., Буданов П.В.: М.: Издательский дом «Династия», Москва, 2003, 140

2. Barbone FJ, Austin H, Louw WC, et al. A follow-up study of methods of contraception, sexual activity, and rates of trichomoniasis, candidiasis and bacterial vaginosis. Amer J Obstet Gynec 1990; 163 (2): 510-4

**ЗА БОЛЕЕ ПОДРОБНОЙ ИНФОРМАЦИЕЙ ОБРАЩАЙТЕСЬ К ИНСТРУКЦИИ ПО ПРИМЕНЕНИЮ**

# Инструкция для авторов журнала «Экспериментальная и клиническая урология»

Журнал публикует статьи по вопросам экспериментальной и клинической урологии, смежным и пограничным медицинским дисциплинам (андрология, онкоурология, урогинекология, детская урология, туберкулез мочеполовых органов и др.).

В журнале публикуются оригинальные и дискуссионные статьи, лекции, обзоры литературы, клинические наблюдения, методические рекомендации, новые медицинские технологии, другие методические материалы.

## ОБЩИЕ ПРАВИЛА

Рукопись статьи должна быть представлена в 2 экземплярах, напечатанная стандартным шрифтом Times Roman 12 через 1,5 интервала на одной стороне бумаги А4 с полями в 2,5 см по обе стороны текста. Рукопись статьи должна иметь:

1. Титульный лист;
2. Резюме на русском языке (объемом 1700 знаков, включая пробелы);
3. Ключевые слова;
4. Введение;
5. Материалы и методы;
6. Результаты;
7. Обсуждение;
8. Заключение/Выводы;
9. Таблицы;
10. Подписи к рисункам;
11. Иллюстрации;
12. Библиография (не более 20 наименований для оригинальной статьи и 50 – для литобзора).

Страницы должны быть пронумерованы.

Все материалы представляются также на электронном носителе в редакторе Microsoft Word (не ниже 93-97 версии) на адрес 105425, Москва, 3 Парковая ул. 51, орг-метод. отдел или направляться по электронному адресу: [ecuro@yandex.ru](mailto:ecuro@yandex.ru).

К рукописи должно прилагаться официальное направление учреждения, в котором проведена работа. На первой странице статьи должна быть виза и подпись руководителя учреждения, заверенная печатью учреждения. На последней странице – подписи всех авторов. Все представленные статьи рецензируются и обсуждаются на редакционной коллегии.

Титульный лист должен содержать:

1. Название статьи;
2. Фамилии, инициалы, место работы всех авторов;
3. Полное наименование учреждения, в котором выполнялась работа;
4. Фамилию, имя, отчество, полный почтовый адрес, номера телефона и e-mail автора, ответственного за контакты с редакцией;

**Резюме** печатается на отдельной странице, должно содержать 1700 знаков. Там же должны помещаться «ключевые слова».

**Текст.** Объем оригинальной статьи не должен превышать 8-10 машинописных страниц, объем клинических наблюдений – 3-4 страниц. Объем лекций и обзоров не должен превышать 12-15 страниц.

## СТРУКТУРА ОРИГИНАЛЬНЫХ СТАТЕЙ

### ВВЕДЕНИЕ

В нем формулируется цель и задачи исследования, кратко сообщается о состоянии вопроса со ссылками на наиболее значимые публикации.

### МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Приводятся характеристики материалов и методов исследования.

## РЕЗУЛЬТАТЫ

Результаты следует представлять в логической последовательности в тексте, таблицах и рисунках. В рисунках не следует дублировать данные, приведенные в таблицах. Рисунки и фотографии рекомендуется представлять в цветном изображении. Фотографии представлять в формате .jpg с разрешением 600 dpi. Материал должен быть подвергнут статистической обработке. Подписи к иллюстрациям печатаются на той же странице через 1,5 интервала с нумерацией арабскими цифрами соответственно номерам рисунков. Подпись к каждому рисунку состоит из названия и объяснений. В подписях к микрофотографиям необходимо указать степень увеличения. Величины измерений должны соответствовать Международной системе единиц (СИ).

## ТАБЛИЦЫ

Каждая таблица печатается на отдельной странице через 1,5 интервала и должна иметь название и порядковый номер, соответствующий упоминанию в тексте. Каждый столбец в таблице должен иметь краткий заголовок.

## ОБСУЖДЕНИЕ

Надо выделять новые и важные аспекты исследования и по возможности сопоставлять их с данными других авторов.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Должно отражать основное содержание и выводы работы.

## ПРАВИЛА ОФОРМЛЕНИЯ БИБЛИОГРАФИЧЕСКИХ ССЫЛОК

Библиографические ссылки в статье обозначаются номерами в порядке цитирования в квадратных скобках. Список литературы составляется в соответствии с ГОСТом Р 7.0.5-2008 и печатается на отдельном листе через 1,5 интервала. Предпочтительны ссылки на литературу не более 5-7-летней давности.

### Порядок составления списка следующих:

- Для книг – фамилия и инициалы автора (авторов), полное название, место и год издания, издательство, общее количество страниц;
- Для глав в книгах и статей в сборниках – фамилию и инициалы автора (авторов), полное название статьи, «В кн.: или «In:», полное название книги, фамилию и инициалы редактора (редакторов), место и год издания, издательство, номера первой и последней страниц;
- Для журнальных статей – фамилию и инициалы всех авторов, полное название статьи, название журнала, том издания, номер, номера первой и последней страниц;
- Для диссертаций – фамилия и инициалы автора, докторская или кандидатская, полное название работы, год и место издания.

Редколлегия оставляет за собой право редактировать материалы, представлять комментарии к публикуемым материалам, отказывать в публикации.

Если статья не принимается к печати, то рукопись не возвращается и автору отсылается аргументированный отказ.

## 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)





**«Нужно, конечно, стремиться к техническому прогрессу в медицине, но так, чтобы не растерять драгоценные качества врача — сердечность, любовь к людям, человечность. Несмотря на техническое вооружение, медицина не перестает быть медициной личности»**

**Александр Федорович Билибин (1897 – 1986)**



**Москва 2019**  
**www.esuro.ru**



Журнал «Экспериментальная и клиническая урология»  
включен в обновленный Перечень ВАК от 2017 года.