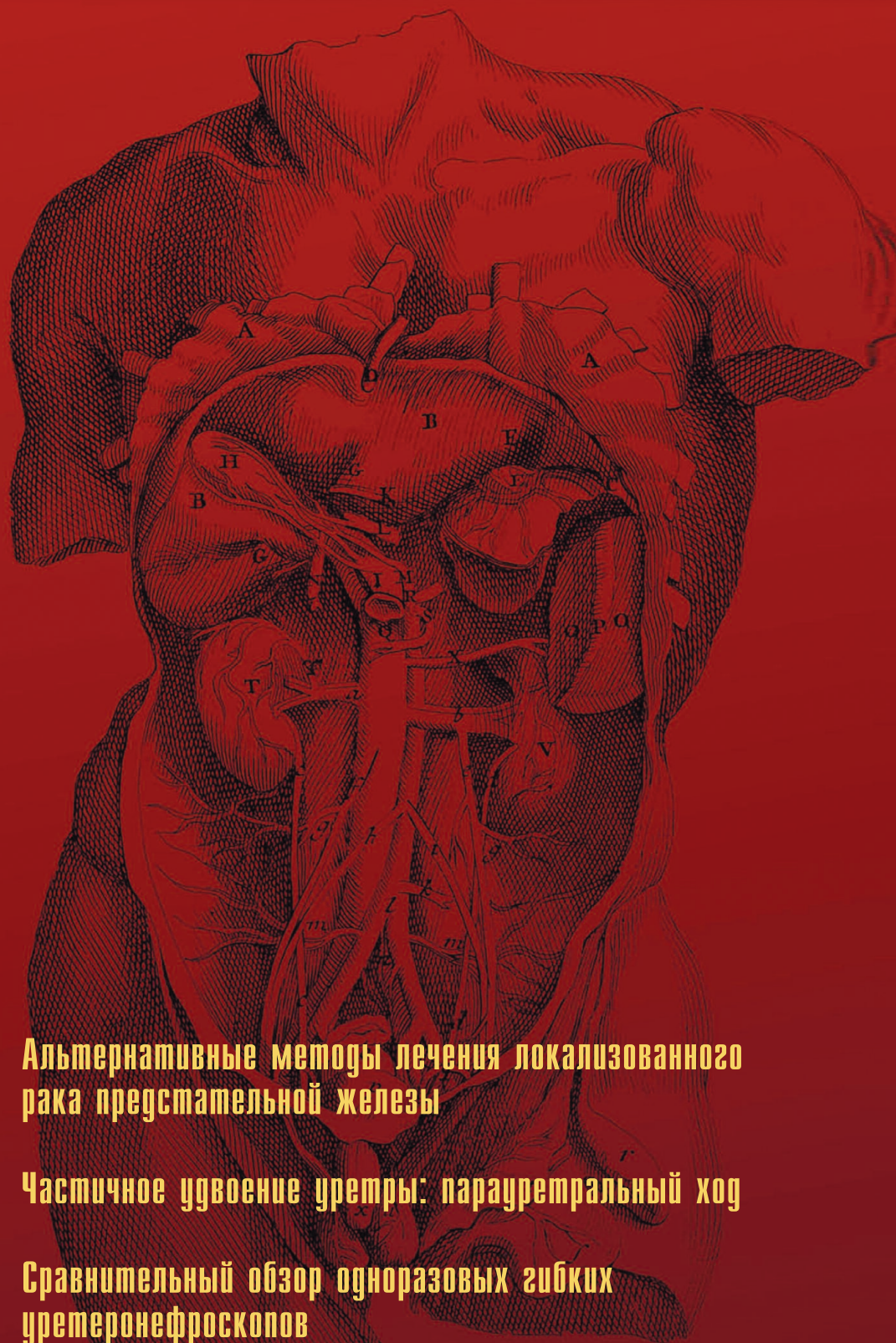


УРОЛОГИЯ



**Альтернативные методы лечения локализованного рака предстательной железы**

**Частичное удвоение уретры: парауретральный ход**

**Сравнительный обзор одноразовых гибких уретеронефроскопов**

**Валидация русскоязычной версии Висконсинского опросника для оценки качества жизни у пациентов с мочекаменной болезнью**



Три с половиной миллиарда лет природа трудилась над созданием своего лучшего творения – живой клетки. В живом организме все процессы отлажены до максимально возможного совершенства. И современная наука, понимая эти принципы и используя свои знания, должна внедрять лучшее в медицинскую практику.

Фармацевтическая компания **«SH PHARMA»** уверена, что лучший способ лечения – это поддержка естественных механизмов восстановления и активация внутренних ресурсов организма. Исходя из этого, компания **«SH PHARMA»** создает препараты, на основе компонентов с доказанной эффективностью и многовековой историей применения, используя передовые современные биомедицинские технологии.

**Синтез традиций и науки позволяет «SH PHARMA» добиваться поистине выдающихся результатов, помогая каждому человеку получить его собственный ИСТОЧНИК ИСЦЕЛЕНИЯ.**



**SH PHARMA**  
source of healing

# ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ И КЛИНИЧЕСКАЯ УРОЛОГИЯ

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКОЕ РЕЦЕНЗИРУЕМОЕ ИЗДАНИЕ

№2 2018

## 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  
**С.А. Голованов**, д.м.н.  
**В.В. Евдокимов**, д.м.н.  
**Е.А. Ефремов**, д.м.н.  
**Г.Д. Ефремов**, к.м.н.  
**Н.С. Игнашин**, д.м.н.  
**А.В. Казаченко**, д.м.н.

**М.И. Катибов**, д.м.н.  
**А.А. Костин**, д.м.н., профессор  
**Д.С. Меринов**, к.м.н.  
**Е.О. Осмоловский**, д.м.н.  
**В.В. Ощепков**, к.м.н.  
**Т.С. Перепанова**, д.м.н., профессор  
**В.В. Ромих**

**Ю.Э. Рудин**, д.м.н.  
**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.  
**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

# EXPERIMENTAL & CLINICAL UROLOGY

## ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ УРОЛОГИЯ

*Б.А. Гарилевич, В.И. Кирпатовский, А.А. Семенов,  
Л.В. Кудрявцева*

Экспериментальное обоснование возможности применения акустических ударных волн низких энергий в терапии различных урологических заболеваний ..... 4

*И.С. Шорманов, М.С. Лось, Н.С. Шорманова*

Медиаторно-гормональный гомеостаз и патоморфологические характеристики репаративных процессов после органосохраняющих операций на почке..... 12

## ОНКОУРОЛОГИЯ

*А.И. Неймарк, М.А. Тачалов, Б.А. Неймарк,  
Е.В. Гамеева, В.П. Левин*

Альтернативные методы лечения локализованного рака предстательной железы..... 20

## ЭНДОУРОЛОГИЯ

*И.А. Абоян, К.А. Ширанов, С.М. Пакус*

Ретроградный и антеградный доступ при комбинированном эндоскопическом лечении камней проксимального отдела мочеточника ..... 28

*В.Б. Филимонов, Р.В. Васин, А.Б. Жиборев,  
С.Я. Котанс*

Частичное удвоение уретры: парауретральный ход. Ошибки диагностики и лечения..... 33

*Н.К. Гаджиев, А.Б. Гаджиева, Р.А. Моллаев,  
Д.С. Горелов, В.А. Малхасян, Д.А. Мазуренко,  
С.Х. Аль-Шукри, С.Б. Петров*

Сравнительный обзор одноразовых гибких уретероскопов..... 36

## МОЧЕКАМЕННАЯ БОЛЕЗНЬ

*И.А. Абоян, В.А. Скар, С.В. Павлов*

Эффективность применения цитратной смеси «Блемарен» при мочекишлом нефролитиазе..... 44

*А.Ю. Шестаев, М.В. Паронников, В.В. Протошчак,  
Л.М. Синельников, Е.Г. Карпущенко, А.О. Киселев*

Русскоязычная версия Висконсинского опросника для оценки качества жизни у пациентов с мочекаменной болезнью (Wisconsin stone-QOL (WISQOL)): результаты пилотного исследования..... 50

## EXPERIMENTAL UROLOGY

*B.A. Garilevich, V.I. Kirpatovskiy, A.A. Semenov,  
L.V. Kudryavtseva*

Experimental substantiation of the possibility of using low energy acoustic shock waves in the therapy of various urological diseases..... 4

*I.S. Shormanov, M.S. Los, N.S. Shormanova*

Mediator-hormonal homeostasis and pathomorphological characteristics of reparative processes after organ-preserving operations on the kidney..... 28

## ONCOUROLOGY

*A.I. Neymark, M.A. Tachalov, B.A. Neymark,  
E.V. Gameeva, V.P. Levin*

Alternative methods of treatment of localized prostate cancer..... 20

## ENDOUROLOGY

*I.A. Aboyan, K.A. Shiranov, S.M. Pakus*

Retrograde and antegrade access in combination endoscopic treatment of stones in the proximal region of the ureteral duct ..... 28

*V.B. Filimonov, R.V. Vasin, A.B. Zhiborev,  
S.Ya. Kotans*

Partial duplication of the urethra: the paraurethral duct. Errors in diagnostics and treatment..... 33

*N.K. Gadjiyev, A.B. Gadjiyeva, R.A. Mollaev,  
D.S. Gorelov, V.A. Malkhasyan, D.A. Mazurenko,  
S.H. Al-Shukri, S.B. Petrov*

Comparison of disposable flexible ureteroscopes..... 36

## UROLITHIASIS DISEASE

*I.A. Aboyan, V.A. Sknar, S.V. Pavlov*

Efficacy of citrate drug «Blemaren» in urate nephrolithiasis..... 44

*A.Y. Shestaev, M.V. Paronnikov, V.V. Protoshchak,  
L.M. Sinelnikov, E.G. Karpushchenko, A.O. Kiselev*

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..... 50



**АНДРОЛОГИЯ**

**А.А. Капто, И.В. Виноградов, Р.В. Сулейманов**  
Бесконтактная инфракрасная термография мошонки при диагностике варикоцеле .....57

**С.К. Яровой, Р.А. Хромов, Е.В. Касатонова**  
Диагностика и лечение травмы яичка: современное состояние проблемы (обзор литературы). .....66

**А.Г. Паршин, Р.А. Елоев**  
Наш опыт обследования урологических больных с высоким уровнем глобулина, связывающего половые гормоны. ....73

**В.В. Дутов**  
Актуальные вопросы терапии ДГПЖ и хронического простатита. Лекция. ....78

**Е.С. Шпилея, В.А. Шадеркина**  
Экономические аспекты лечения доброкачественной гиперплазии предстательной железы. ....84

**А.Ч. Усупбаев, Б.А. Рысбаев, К.Н. Стамбекова, Р.А. Джандралиев**  
Анализ микроделетий AZF локуса Y хромосомы у мужчин с бесплодием. ....90

**РЕКОНСТРУКТИВНАЯ УРОЛОГИЯ**

**М.И. Коган, Б.Г. Амирбеков, Д.В. Сизякин, В.В. Митусов, В.П. Глухов, А.В. Ильях, З.А. Мирзаев, Б.Ю. Рамазанов**  
Оценка раневых осложнений после оперативного лечения стриктур уретры: влияние дефицита тестостерона. ....94

**Н.В. Поляков, Н.Г. Кешисhev, М.В. Григорьева, Ю.Э. Рудин, Д.В. Марухненко, М.И. Катибов**  
Ретрокавальный мочеточник: обзор литературы. .... 100

**НАРУШЕНИЯ МОЧЕИСПУСКАНИЯ**

**О.Б. Лоран, А.В. Серегин, З.А. Довлатов**  
Долгосрочные результаты применения синтетических сетчатых материалов при недержании мочи и пролапсе тазовых органов у женщин. .... 106

**Д.А. Вишневский, Г.Р. Касян, Л.В. Акуленко, Е.И. Шарова, Н.В. Тупикина, Д.Ю. Пушкарь**  
Роль коллагенопатий в развитии пролапса гениталий и недержания мочи у женщин. .... 113

**Я.Б. Миркин, А.В. Карапетян**  
Интерстициальный цистит: патогенез, диагностика и лечение (часть 2). .... 118

**ИНФЕКЦИОННО-ВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ**

**Н.Н. Ильинских, Е.Н. Ильинских, М.С. Костромеева**  
Тератозооспермия и кариопатологические изменения клеток крови у жителей западной Сибири, инфицированных анаплазмами (*Anaplasma phagocytophilum*). .... 124

**НЕФРОЛОГИЯ**

**Р.О. Бегляров**  
Уровень показателей прооксидантно-антиоксидантного равновесия у детей с гематурической формой хронического гломерулонефрита. .... 130

**ANDROLOGY**

**A.A. Kapto, I.V. Vinogradov, R.V. Suleimanov**  
Non-contact infrared thermography of the scrotum in the diagnosis of varicocele. ....57

**S.K. Yarovoy, R.A. Khromov, E.V. Kasatonova**  
Diagnostics and treatment of testicular trauma: the modern view on the problem. ....66

**A.G. Parshin, R.A. Eloev**  
Our experience of examination of urological patients with high level of sex hormone-binding globulin. ....73

**V.V. Dutov**  
Relevant issues in the therapy of BPH and chronic prostatitis. A lecture. ....78

**E.S. Shpileya, V.A. Shaderkina**  
Economic aspects of treating benign prostatic hyperplasia. ....84

**A.Ch. Usupbaev, B.A. Rysbaev, K.N. Stambekova, R.A. Jandraliev**  
Microdeletion analysis of the AZF locus of the chromosome Y in infertile males. ....90

**RECONSTRUCTIVE UROLOGY**

**M.I. Kogan, B.G. Amirbekov, D.V. Sizyakin, V.V. Mitusov, V.P. Glukhov, A.V. Ilyash, Z.A. Mirzayev, B.Y. Ramazanov**  
Evaluation of wound complications after surgery for urethral strictures: the effect of testosterone deficiency ....94

**N.V. Polyakov, N.G. Keshishev, M.V. Grigoryeva, Y.E. Rudin, D.V. Marukhnenko, M.I. Katibov**  
Retrocaval ureter: literature review. ....100

**URINATION DISORDERS**

**O.B. Loran, A.V. Seregin, Z.A. Dovlatov**  
Long-term results of application of synthetic mesh implants for treating urinary incontinence and pelvic organ prolapse in women. .... 106

**D. A. Vishnevsky, G.R. Kasyan, L.V. Akulenko, E.I. Sharova, N.V. Tupikina, D.Yu. Pushkar**  
The role of collagenopathies in the development of genital prolapse and urinary incontinence in women. .... 113

**Ya.B. Mirkin, A.V. Karapetyan**  
Interstitial cystitis: pathogenesis, diagnostics and treatment (part 2). .... 118

**URINARY TRACT INFECTION**

**N.N. Ilyinskikh, E.N. Ilyinskikh, M.S. Kostromeeva**  
Teratozoospermia and karyopathological effects in blood cells in Western Siberians infected with anaplasma (*Anaplasma phagocytophilum*). .... 124

**NEPHROLOGY**

**P.O. Beglyarov**  
Level of indicators in prooxidant-antioxidant equilibrium in children with hematuric form of chronic glomerulonephritis. .... 130

# Экспериментальное обоснование возможности применения акустических ударных волн низких энергий в терапии различных урологических заболеваний

**Б.А. Гарилевич<sup>1</sup>, В.И. Курпатовский<sup>2</sup>, А.А. Семенов<sup>1</sup>, Л.В. Кудрявцева<sup>3</sup>**

<sup>1</sup> Филиал № 1 ФГБУ «ГВКГ им. академика Н.Н.Бурденко» МО РФ

<sup>2</sup> НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России

<sup>3</sup> Медицинский институт РУДН

## Сведения об авторах:

Гарилевич Б.А. – д.м.н., профессор, врач-уролог урологического отделения РУДНК – Филиала № 1 ФГБУ «Главный военный клинический госпиталь имени академика Н.Н. Бурденко» МО РФ  
Garilevich B.A. – Dr. Sc., professor, urologist of urological department of RDDK – Branch 1 of "The Main Military Clinical Hospital named after academician N.N. Burdenko" of the RF Ministry of Defense  
Курпатовский В.И. – д.м.н., проф., гл. научный сотрудник НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» МЗ РФ  
Kirpatovskiy V.I. – Dr. Sc., professor, chief scientific Researcher of N.A. Lopatkin Scientific Research Institute of Urology and Interventional Radiology – Branch of the National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of Russian Federation, e-mail: vladkirp@yandex.ru

Семенов А.А. – начальник урологического отделения Филиала № 1 ФГБУ «Главный военный клинический госпиталь имени академика Н.Н. Бурденко» МО РФ  
Semenov A.A. – head of urological department of Branch 1 of "The Main Military Clinical Hospital named after Academician N.N. Burdenko" of the RF Ministry of Defense

Кудрявцева Л.В. – ассистент кафедры патологической анатомии Медицинского института РУДН  
Kudryavtseva L.V. – Assistant of the Pathological Anatomy Department of Medical Institute of RUDN

**Д**истанционная ударно-волновая литотрипсия уже не одно десятилетие используется как метод неинвазивного удаления камней почек и мочеточников. Сфокусированная акустическая волна высокой мощности способна создавать в области-мишени резкий подъем давления, вызывающий деструкцию камня. При смещении фокуса воздействия можно получить повреждение ткани почки с образованием гематомы или развитием острого пиелонефрита. Однако при уменьшении мощности воздействия можно добиться не повреждающего, а стимулирующего эффекта, подобного физиотерапевтическому воздействию. Это было доказано путем оценки влияния низкоинтенсивного ударно-волнового воздействия (НУВВ) на параметры метаболизма в различных тканях. Этот биологический эффект ударных волн низкой интенсивности может быть полезен для лечения и реабилитации пациентов при различных, в том числе урологических заболеваниях.

Рядом исследований было доказано, что воздействие ударных волн способствует ускорению образования костной мозоли и сращения переломов, более быстрому заживлению кожных ран, приводит к усилению регенеративно-репаративных процессов и стимуляции метаболизма в тканях и клетках [1,2].

В урологической практике была доказана эффективность НУВВ при лечении болезни Пейрони, эректильной дисфункции и хронического простатита [3-9]. При воздействии на предстательную железу НУВВ способствует уменьшению отека, лейкоцитарной инфильтрации, оказывает сосудорасширяющее действие [3,6,10,11]. В экспериментальных исследованиях отмечается повышение проницаемости предстательной железы для антибиотиков и их кумуляция в ткани железы после НУВВ [12].

Показано, что комплексное лечение хронической тазовой боли с применением НУВВ по сравнению с изолированной фармакотерапией оказывает более выраженное обезболивающее и противовоспалительное

действие на фоне усиления максимальной систолической скорости кровотока в органе [5,11,13].

Биологические эффекты ударных волн, реализуемые на уровне клеток и тканей, многообразны и опосредуются путем превращения механических импульсов в биохимические реакции. Совокупность клеточных механизмов формируют следующие процессы на уровне тканей: усиление ревазуляризации тканей и коллатерального кровообращения, стимуляцию микроциркуляции и лимфооттока, ускорение репаративных процессов, оказывает обезболивающее, противовоспалительное и противоотечное действие [14-16].

Этот спектр действия НУВВ позволяет предполагать, что данный метод терапии может быть полезен не только для лечения заболеваний предстательной железы, но и при других патологических состояниях. Однако этот вопрос в научной литературе оказался практически не освещен.

Это послужило основанием для проведения данного исследования.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование выполнено на базе Филиала № 1 ФГБУ «ГВКГ им. Н.Н.Бурденко» МО РФ и отдела экспериментального моделирования урологических заболеваний НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н.А.Лопаткина – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России. Все исследования проводились в соответствии с «Европейской конвенцией по защите позвоночных животных, используемых для экспериментальных и других научных целей».

Для подбора параметров стимулирующего воздействия ударных волн на ткань почек проведены экспериментальные исследования по изучению воздействия акустических ударных волн на интактную почку и действие НУВВ с этими параметрами было изучено при моделировании гидронефротической трансформации, остро и хронического пиелонефрита.

Наркотизацию животных производили путем внутрибрюшинного введения 5% раствора тиопентала натрия или гексенала в дозе 45-60 мг/кг. После завершения экспериментов эвтаназию животных производили путем интраперитонеального введения тиопентала натрия либо гексенала в дозе 300-400 мг/1 кг.

Серия экспериментальных исследований проведена на 43 белых беспородных крысах обоего пола массой 280-320 г. и на 30 кроликах новозеландской породы массой 3-3,5 кг, у которых моделировали гидронефротическую трансформацию, острый и хронический пиелонефрит.

Весь экспериментальный материал был разделен на 4 группы.

В 1 й группе экспериментов (28 интактных крыс) исследования проводили с целью изучения биологического воздействия ударных волн различной мощности на почки с целью выбора оптимальных параметров, не вызывающих повреждения органа. Экспериментальные ис-

следования проведены на ударно-волновом комплексе «Урат-П2», с электрогидравлической системой генерации ударных волн. Сравнивали эффект ударно-волнового воздействия при работе генератора в режиме высоких и низких энергий в двух вариантах – при  $C = 0,05$  и  $0,02$  мкФ,  $U = 18$  кВ (по 10 крыс в каждой подгруппе). При этих режимах генератора ударных волн амплитуда давления в фокусе составляла 900 и 400 атм. соответственно, при длительности импульса менее 1 мкс. В каждом режиме на почку подавали 1000 ударно-волновых импульсов. Восемь интактных крыс служили контролем для гистоферментохимических исследований.

Через 1, 7, 14 и 30 суток оценивали эффект ударно-волнового воздействия на почку. Эвтаназию животных проводили передозировкой наркотического вещества. Производилась макроскопическая оценка почек, окружающих органов и тканей, а также забор ткани почки для проведения гистологического и гистоферментохимического исследований.

Для гистологического исследования ткань почки фиксировали в нейтральном формалине, готовили парафиновые срезы по стандартной методике и окрашивали их гематоксилином и эозином.

Гистоферментохимическое исследование проводили для определения активности оксидоредуктаз – сукцинадегидрогеназы (СДГ), являющейся одним из ключевых ферментов цикла Кребса, и лактатдегидрогеназы (ЛДГ), характеризующей активность гликолитических процессов, по общепринятым методиками. Ткань удаленной почки замораживали в жидком азоте и хранили до момента исследования. Готовили криосрезы, в которых определяли активность ферментов с помощью набора реактивов для ферментохимического анализа с последующей обработкой тетразолием-синим. Интенсивность выпадения гранул диформаза в клет-

ках характеризовала активность изучаемого фермента [17]. Изменение активности ферментов под влиянием ударно-волнового воздействия выражали в процентах превышения их уровня в интактной почке, не подвергавшейся ударно-волновому воздействию.

Во 2-й, 3-й и 4-й группах в опытах на крысах и кроликах исследовали действие акустических ударных волн низкой энергии на ткань почек при моделировании урологической патологии (гидронефроз, острый и хронический пиелонефрит). Ударно-волновое воздействие проводили на экспериментальном комплексе «Румелит» с электромагнитной системой генерации ударных волн и параметрами стимулирующего их действия, определенными в опытах предыдущей серии. При этом производили расфокусировку ударных волн с амплитудой давления до 100 атм. и длительностью импульса до 4 мкс с целью уменьшения потенциального повреждающего действия. С этой же целью количество импульсов было уменьшено до 500 на каждый сеанс.

### *Моделирование гидронефротической трансформации*

Моделирование гидронефротической трансформации осуществляли у 15 кроликов путем криодеструкции стенки мочеочника. Для этого в условиях тиопенталового наркоза из лапаротомического доступа выделяли участок мочеочника на границе средней и нижней трети (примерно 1 см), брали его на держалки и отгораживали от окружающих тканей салфетками. К выделенному участку прикладывали небольшой тупфер, смоченный жидким азотом, на 1 минуту с последующим спонтанным оттаиванием замороженного участка. В течение 2 недель у животных формировалась стриктура мочеочника с развитием гидронефроза, что подтверждали рентгенологическим



исследованием (экскреторная урография) (рис. 1).

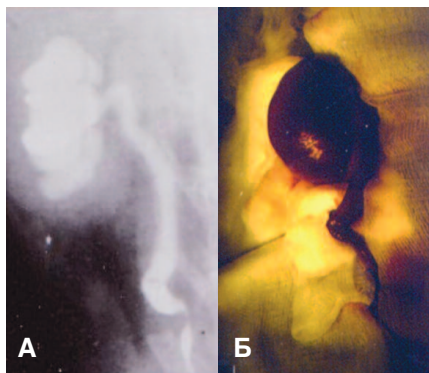


Рис. 1. Экскреторная урограмма кролика (А) и внешний вид почки (Б) через 2 недели после моделирования гидронефротической трансформации

Этих животных разделили на 2 подгруппы:

Контрольную подгруппу составили 3 животных, которым воздействия акустическими ударными волнами не осуществлялось. Опытную подгруппу составили 12 кроликов, которым через 2 недели после моделирования осуществлялось воздействие низкоэнергетическими ударными волнами в количестве 500 импульсов однократно (4 кролика), в 3 сеанса по 500 импульсов (4 кролика) и в 5 сеансов по 500 импульсов (4 кролика) с интервалом 3-4 дня. Через 7 дней после завершения терапии животных выводили из эксперимента путем передозировки наркотического вещества. Почки удаляли и подвергали гистологическому исследованию по стандартной методике.

### Моделирование острого пиелонефрита

Моделирование острого пиелонефрита проведено у 15 кроликов, которым под тиопенталовым наркозом пункционно в лоханку вводили 1 мл суспензии *E.coli* в концентрации  $10^9$  микробных тел в 1 мл. Контрольную подгруппу составили 3 животных, у которых моделировали пиелонефрит без дальнейшего воздействия ударных волн. Опытную группу составили 12 животных, которым осуществляли ударно-волновое воздействие в различных режимах:

- на 3-и сутки после введения возбудителя однократное воздействие ударными волнами (500 импульсов);

- на 3-и сутки и далее через каждые 4 дня 3-кратное воздействие ударными волнами в количестве 500 импульсов в каждый сеанс;

- на 3-и сутки и далее через каждые 4 дня 5 сеансов ударно-волнового воздействия по 500 импульсов в каждый сеанс.

Через 7 дней после последнего НУВВ производили эвтаназию животных путем передозировки наркотического средства, удаляли почки и проводили их гистологическое исследование по стандартной методике.

### Моделирование хронического пиелонефрита

Моделирование хронического пиелонефрита проводили у 15 самок крыс по методике, разработанной в НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н.А.Лопаткина. В условиях тиопенталового наркоза выполняли срединную лапаротомию и осуществляли скелетизацию мочеточников с целью ухудшения условий транспорта мочи. Через неделю катетеризировали мочевой пузырь по уретре и внутрипузырно вводили суспензию культуры *E.coli*  $10^9$  микробных тел в мл в объеме, превышающем емкость мочевого пузыря (примерно 1 мл). При этом за счет пузырно-лоханочного рефлюкса происходил заброс инфекционного агента в лоханки почек, что инициировало воспалительный процесс. Процедуру повторяли троекратно с интервалом 7 дней. Сочетание повторного инфицирования почки и нарушения уродинамики приводило к хронизации воспалительного процесса. Пять крыс составили контрольную группу (у них воздействий не проводили), а 10 животных – экспериментальную группу. Им после завершения процесса моделирования хронического пиелонефрита проводили 5 сеансов

ударно-волновой терапии с интервалом 3-4 дня по 500 импульсов в каждый сеанс.

Через 1 неделю после завершения терапии животных выводили из опыта путем передозировки наркотика, удаляли почки и проводили их гистологическое исследование.

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

### Морфо-функциональное состояние интактных почек после воздействия акустических ударных волн разной мощности

При использовании ударно-волнового воздействия с параметрами для дробления конкрементов ( $C=0,05$  мкФ) в ближайшие сутки отмечали выраженные альтеративные изменения вплоть до очагов некробиоза и некроза в области терапевтического фокуса размером до 0,3 мм (рис. 2А). В отдельных экспериментах этой группы выявляли развитие субкапсулярного кровоизлияния на фоне выраженных дис-

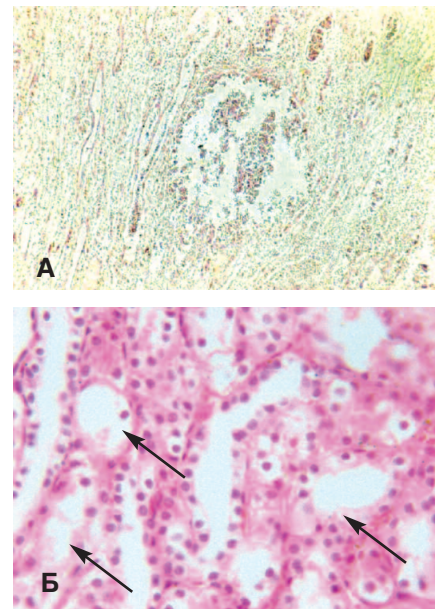


Рис. 2. Участок деструкции ткани почки, развившейся через сутки после воздействия сфокусированными ударно-волновыми импульсами в режиме дробления мочевого камня ( $C=0,05$  мкФ) (А, окраска гематоксилином и эозином, Ув. 100х) и сохраняющаяся через 30 суток гидропическая дистрофия эпителия почечных канальцев с явлениями фокального некроза эпителиоцитов (указано стрелками) (Б, окраска гематоксилином и эозином, Ув. 400х)

трофических изменений в эпителии почечных канальцев. Альтеративные изменения в виде гидропической дистрофии эпителия канальцев с явлениями фокального некроза эпителиоцитов сохранялась весь срок наблюдения (до 30 суток) (рис. 2 Б).

В то же время при использовании ударно-волнового воздействия с меньшей энергией ( $C=0,02$  мкФ), не выявляли признаков повреждения почки. При этом уже через сутки отмечали интенсификацию микроциркуляции, проявляющееся в полнокровии как капилляров клубочков, так и перитубулярных капилляров коркового и мозгового вещества (рис. 3). Полнокровие сосудов сохранялось до 14 суток наблюдения.

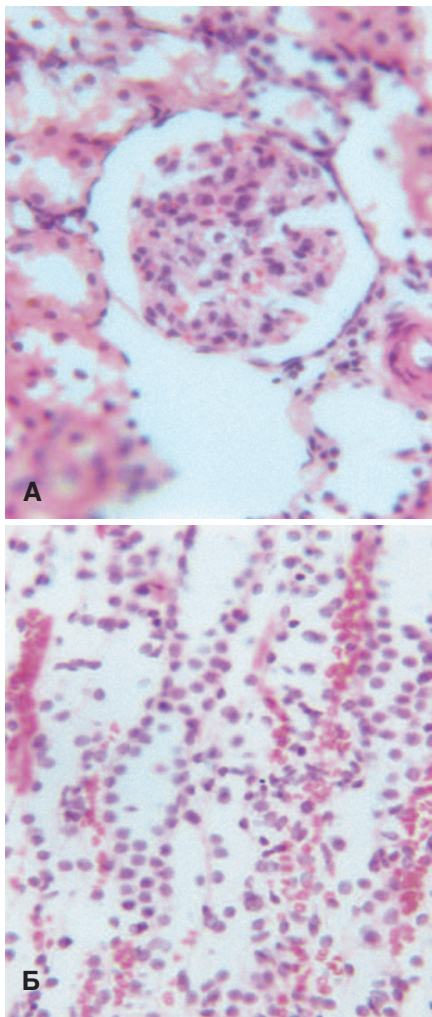


Рис. 3. Полнокровие клубочковых капилляров (А) и перитубулярных капилляров (Б) через сутки после низкоинтенсивного ударно-волнового воздействия ( $C=0,02$  мкФ). Окраска гематоксилином и эозином. Ув. 200х

При гистохимическом исследовании ткани почек этой серии крыс отмечались изменения, свидетельствующие об активации аэробных метаболических процессов на фоне гиперемии внутриорганного сосудистого русла, что проявлялось в изменении соотношения активностей маркерных ферментов цикла Кребса и гликолиза. Гистоферментохимическое исследование выявило увеличение активности СДГ, являющегося одним из ключевых ферментов цикла Кребса, в эпителии почечных канальцев с одновременным снижением активности ЛДГ, являющейся маркером активности гликолитических процессов, активирующихся при неблагоприятных для организма условиях. При этом выявляли прогрессивную интенсификацию аэробного метаболизма до 14 суток наблюдения, тогда как к 30-м суткам отмечали тенденцию к восстановлению исходного соотношения аэробного и анаэробного метаболизма (рис. 4).

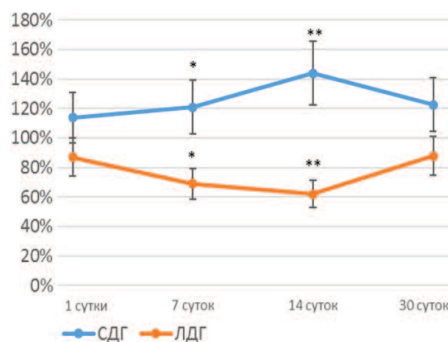


Рис. 4. Динамика активности СДГ и ЛДГ в ткани почек после НУВВ (% к активности в интактных почках)

Эти изменения свидетельствуют, что после НУВВ происходит стимуляция активности энергетически более обоснованного пути синтеза АТФ – цикла Кребса с одновременным некоторым снижением активности значительно менее эффективного гликолиза, являющегося резервным путем синтеза АТФ. С нашей точки зрения, активация аэробных процессов после НУВВ является отражением повышения резервных функциональных и регенераторных возможностей органа и

может повышать его устойчивость к повреждающим факторам.

Это предположение мы изучили в последующих экспериментах с влиянием НУВВ на поврежденную почку в условиях моделирования различной урологической патологии.

### Результаты воздействия акустических ударных на ткань почек при моделировании гидронефротической трансформации

Воздействие низкоэнергетическими ударными волнами приводило к двум группам изменений. Интенсивность их проявлений имела прямо пропорциональную зависимость с количеством сеансов воздействия низкоэнергетическими ударными волнами. Во-первых, отмечалась выраженная регенерационная активность лейомиоцитов мышечной оболочки мочеточника, способствуя ее гипертрофии, за счет которой возрастала способность транспортировать мочу через область стриктуры (рис. 5).

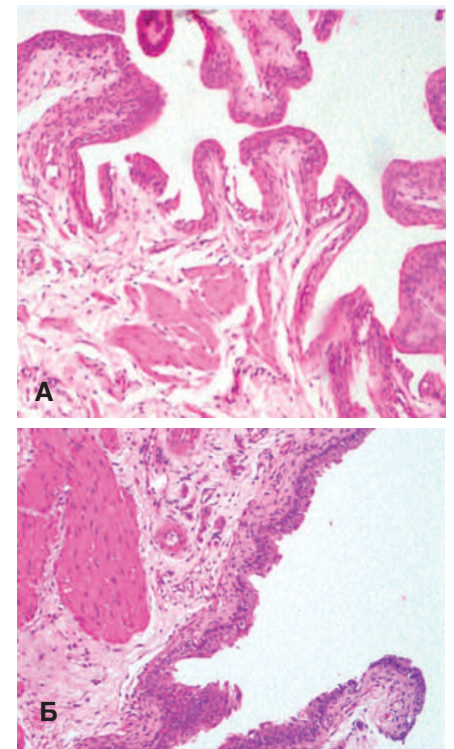


Рис. 5. Умеренно выраженная гипертрофия мышечной оболочки мочеточника в контрольной серии опытов (А) и выраженная ее гипертрофия при воздействии НУВВ (Б). Окраска гематоксилином и эозином. Ув. 200х



Вследствие этого в опытной группе в меньшей степени были выражены явления нефрогидроза и дистрофические изменения эпителиальных клеток. Выраженность различий возрастала с увеличением сеансов ударно-волнового воздействия. Нефрогидроз в контрольной группе к моменту окончания эксперимента был выражен до II, а в отдельных участках до III степени (рис. 6 А), в то время как после проведения 5 сеансов воздействия, нефрогидроз затрагивал в незначительной степени лишь выводные протоки собирательных трубочек, тогда как расширение извитых канальцев было незначительно (рис. 6 Б).

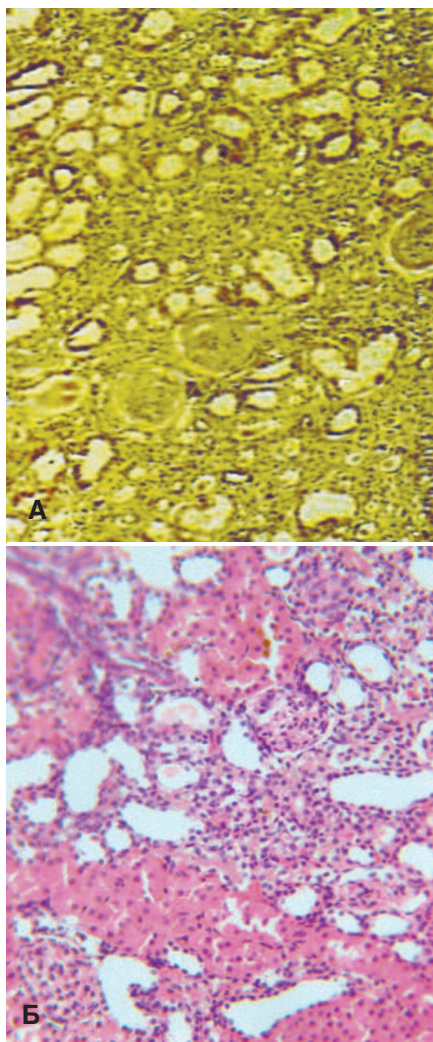


Рис. 6. Выраженный нефрогидроз канальцев коркового вещества, гиалиноз клубочков и диффузная инфильтрация интерстиция почек контрольной серии (А). Умеренно выраженный нефрогидроз и незначительная очаговая лимфоцитарная инфильтрация интерстиция почек после завершения ударно-волновой терапии в 5 сеансов. (Б). Окраска гематоксилином и эозином. Ув. 100х (А) и 200х (Б)

В опытной серии отмечали признаки регенерации поврежденного канальцевого эпителия. В эпителии проксимальных и дистальных канальцев выявляли наличие двуядерных эпителиоцитов, что свидетельствовало об активной регенерации канальцевого эпителия. Если в контрольной группе были выраженные явления отека интерстиция, то в экспериментальной группе у животных с однократным применением НУВВ отечные явления наблюдали преимущественно в мозговом слое и частично в области петли Генле, а после 3-5 сеансов ударно-волнового воздействия отек практически отсутствовал. Инфильтрация интерстиция клетками воспаления также была менее выражена в меньшей степени в опытной серии.

Эти данные свидетельствуют, что воздействие ударно-волновыми импульсами с низкой энергией приводит, во-первых, к стимуляции регенеративной гипертрофии гладкомышечных клеток, во-вторых, к развитию компенсаторно-приспособительных процессов в ткани почек и, в-третьих, улучшает дренажную функцию интерстиция, что должно положительно сказываться на функции почек даже в условиях затруднения пассажа мочи.

#### Результаты воздействия акустических ударных волн низкой интенсивности на ткань почек при моделировании острого пиелонефрита

При сравнении степени выраженности воспалительной реакции в экспериментальных и контрольных группах обращает на себя внимание тот факт, что в первые 3 суток в контрольных опытах при гистологическом исследовании выявляли массивную инфильтрацию клетками воспаления подслизистого слоя почечной лоханки и интерстиция почечной паренхимы. Целостность эпителиальной выстилки была нарушена. В просвете лоханки обнару-

живали скопления десквамированного эпителия, полиморфноядерных лейкоцитов и клеточный детрит. Такая картина сохранялась до конца периода наблюдения, хотя и в меньшей выраженности (рис. 7 А). В тоже время в группе животных с применением НУВВ, хотя и выявлялись воспалительные лейкоцитарные инфильтраты в лоханке и почечной паренхиме, но их выраженность была существенно меньше. У животных, которым проводили 5-кратное ударно-волновое воздействие, к концу срока наблюдения эпителиальная выстилка была полностью сохранена, воспалительные инфильтраты локализовались лишь в подслизистом слое лоханки, тогда как паренхима почки была полностью сохранена. В просвете лоханки не выявляли элементов клеточной деструкции (рис. 7 Б).

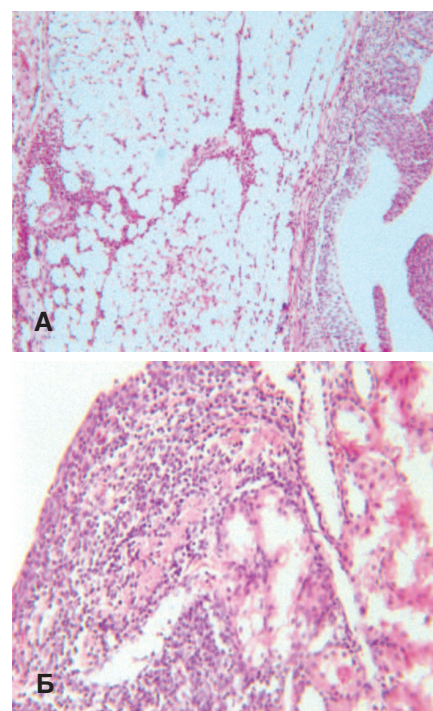


Рис. 7. Массивные полиморфноядерные инфильтраты подслизистого слоя лоханки. Скопление десквамированного эпителия, клеточного детрита и полиморфноядерных лейкоцитов в просвете лоханки (А). Окраска гематоксилином и эозином. Ув. 100х. Выраженная инфильтрация подслизистого слоя почечной лоханки. Относительно сохраненные прилежащие почечные канальцы. Окраска гематоксилином и эозином, Ув. 200х

Таким образом, НУВВ на почку при моделировании острого пиелонефрита приводит к выраженной редукции воспалительного процесса.



Хотя в почечной лоханке сохраняются признаки активного воспаления, но в прилежащей почечной паренхиме они присутствуют в минимальной степени.

**Результаты воздействия акустических ударных волн на ткань почек при моделировании хронического пиелонефрита**

В эксперименте с моделированием хронического пиелонефрита установлено, что в ткани почек крыс, которым применяли НУВВ, отмечается уменьшение выраженности воспалительных инфильтратов по сравнению с животными контрольной группы. При этом в клеточном составе инфильтратов в опытной группе преобладали макрофаги и гистиоциты, а также активированные фибробласты, количество которых в контрольной группе было значительно ниже, что свидетельствовало о большей активности репаративных процессов при НУВВ. В опытной серии в меньшей степени были выражены дегенеративные изменения в почечных клубочках извитых канальцах. В то же время степень склерозирования интерстициальной ткани почек в контрольной и экспериментальной группах, была практически равнозначна (рис. 8 А,Б).

Таким образом, НУВВ при хроническом пиелонефрите способствует уменьшению выраженности воспалительной реакции, что положительно сказывается на сохранно-

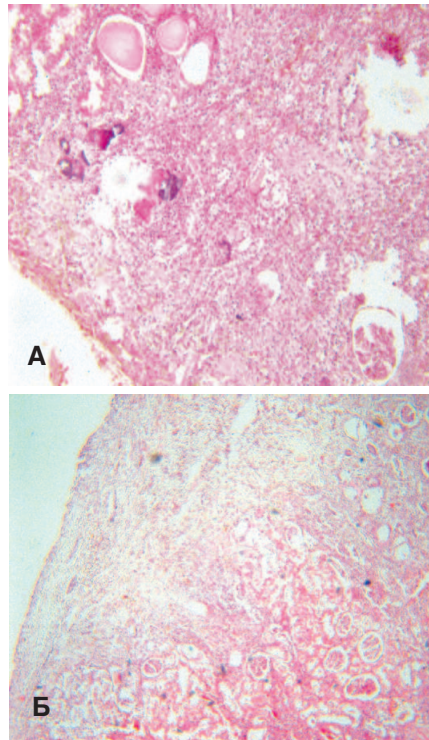


Рис. 8. Почка крысы с хроническим пиелонефритом без терапии (А) и при терапии НУВВ (Б). Уменьшение выраженности клеточной инфильтрации и лучшая сохранность клубочков и канальцев в опытах с ударно-волновым воздействием при выраженном склерозе интерстиция в обеих сериях. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. 100х

сти элементов нефрона, и это косвенно может указывать на лучшую сохранность фильтрационной функции почек. В то же время НУВВ не оказывают существенного действия на степень склерозирования интерстиция почки, который играет важную роль в формировании окончательной мочи [11].

**ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

Полученные нами результаты свидетельствуют, что воздействие

НУВВ на почки при моделировании различных урологических заболеваний (гидронефроз, острый и хронический пиелонефрит) в определенных нами технических параметрах (расфокусированные ударные волны с амплитудой давления менее 100 атм., при длительности импульса до 4 мкс., подаче 500 импульсов) оказывает терапевтическое действие за счет интенсификации микроциркуляции в органе, и стимуляции аэробных окислительных процессов, энергетически обеспечивающих реализацию компенсаторно-приспособительных процессов. Это, в свою очередь, способствует уменьшению выраженности воспалительного повреждения ткани и сохранению структур нефрона, что позволяет предполагать лучшую функциональную сохранность почки при изученных патологических состояниях.

Терапевтическое действие НУВВ продемонстрировано в клинике, главным образом, при хроническом бактериальном и абактериальном простатите и синдроме тазовой боли [3-6,10,14]. Проведенное нами исследование свидетельствует о возможности значительного расширения области применения этого метода при других заболеваниях и патологических состояниях, поскольку его действие основано на неспецифическом стимулировании собственных защитно-приспособительных реакций организма [1,2]. ■

**Ключевые слова:** низкоинтенсивное ударно-волновое воздействие, лечение урологических заболеваний, гидронефроз, острый пиелонефрит, хронический пиелонефрит.

**Key words:** low-intensive shock-wave therapy, urological diseases treatment, hydronephrose, acute pyelonephritis, chronic pyelonephritis.

**Резюме:**

*Введение.* Хотя ударно-волновая терапия изначально разрабатывалась как метод неинвазивного дробления камней почек и мочеточников, накапливается все больше данных, что при низкой интенсивности ударно-волнового воздействия (НУВВ) его эффект близок к физиотерапевтическому эффекту, стимулируя кровообращение и метаболические процессы в органе, что может быть полез-

**Summary:**

**Experimental substantiation of the possibility of using low energy acoustic shock waves in the therapy of various urological diseases**

*B.A. Garilevich, V.I. Kirpatovskiy, A.A. Semenov, L.V. Kudryavtseva*

Although shock-wave therapy was initially designed as a method of non-invasive destruction of renal and renal duct stones, mode data accumulate that the low intensity pulsed ultrasound (LIPU) therapy

ным при лечении хронических урологических заболеваний. Доказан благоприятный эффект НУВВ при хроническом простатите/синдроме тазовой боли и болезни Пейрони. В данном экспериментальном исследовании изучали влияние НУВВ на течение других урологических заболеваний.

**Материал и методы исследования.** В опытах на 43 белых беспородных крысах и 30 кроликах изучали воздействие ударных волн разной мощности на почку с целью выбора оптимальных параметров НУВВ, а также оценивали влияние НУВВ с выбранными параметрами на выраженность гистологических признаков повреждения почек при моделировании гидронефротической трансформации, острого и хронического пиелонефрита.

**Результаты.** Ударно-волновое воздействие низкой интенсивности (расфокусированные ударные волны с амплитудой давления менее 100 атм., при длительности импульса до 4 мкс., подаче 500 импульсов) оказывает терапевтическое действие за счет интенсификации микроциркуляции в органе и стимуляции аэробных окислительных процессов, энергетически обеспечивающих реализацию компенсаторно-приспособительных процессов, тогда как более мощное воздействие вызывает выраженное повреждение почки вплоть до формирования очагов некроза. Применение НУВВ в выбранном режиме способствует уменьшению выраженности нефрогидроза при моделировании гидронефротической трансформации и воспалительного повреждения ткани почек при остром и хроническом пиелонефрите, что сопровождается лучшим сохранением структур нефрона.

*Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.*

mediates a physiotherapeutic effect by stimulating blood flow and metabolic processes in the organ, which is advantageous for treating chronic urological diseases. The positive effect of LIPU has been proven in treating chronic prostatitis/pelvic pain and Peyronie's disease. This experimental study focuses on the effect of LIPU on the course on other urological diseases.

**Materials and methods.** The experiments were conducted on 43 white outbred rats and 30 rabbits. In order to choose the optimal mode of LIPU, we studied the effect of shock wave therapy of various intensities on the kidney. We also studied the effect of LIPU with the selected parameters on the intensity of histological signs of kidney damage in the conditions of hydro-nephrotic kidney transforming, and also acute and chronic pyelonephritis.

**Results.** Low intensity shock wave treatment (defocused shock waves with the pressure amplitude less than 100 atm, impulse length up to 4 microseconds, 500 impulses) mediates a therapeutic action due to the intensification of organ microcirculation, stimulation of aerobic oxidative processes, which are essential for the energy supply of adaptive processes. At the same time, a more powerful mode induces a severe kidney damage up to the formation of necrotic foci. The application of LIPU in a selected mode promotes the decrease of the severity of nephrohydrosis in the conditions of hydro-nephrotic kidney transforming and inflammatory damage of kidney tissues during acute and chronic pyelonephritis, which is accompanied by a proper maintenance of nephron structures.

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

## ЛИТЕРАТУРА

1. Гарилевич Б.А., Кудрявцев Ю.В., Дзеранов Н.К. Этапы научных разработок в области применения ударных волн. Материалы Пленума правления Российского общества урологов. М. 2003:106-108.
2. Гарилевич Б.А., Захаров В.Н., Кудрявцев Ю.В., Кирпатовский В.И. Способ стимуляции метаболических процессов в тканях. Патент № 2076641; заявлено 16.12.1992 г.; опубл. 10.04.1997. Бюл. № 10. – 6 с.
3. Гарилевич Б.А., Ротов А.Е., Олефир Ю.В. Первый опыт применения ударно-волновой терапии при лечении больных хроническим простатитом. *Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры* 2007;(3):43 – 45.
4. Кульчавеня Е.В., Шевченко С.Ю., Брижатюк Е.В. Экстракорпоральная ударно-волновая терапия при хроническом простатите. *Урология* 2016;(2):77-81.
5. Кумачев К.В. Применение ударно-волновой терапии в реабилитации мужчин с синдромом хронической тазовой боли при хроническом простатите. Автореф. дис. ... к.м.н. М., 2014: 24 с.
6. Ротов А.Е. Применение ударно-волновой терапии в комплексном лечении и реабилитации больных хроническим простатитом. Автореф. дис. ... к.м.н. М., 2008: 22 с.
7. Гарилевич Б.А. Способ лечения хронического простатита. Патент № 2400269; заявлено 13.01.2009; опубл. 27.09.2010. Бюл. № 27. – 3 с.
8. Palmieri A, Imbimbo C, Longo N, Fusco F, Vrze P, Mandriapia F et al. A first prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial evaluating extracorporeal shock wave therapy for the treatment of Peyronie's disease. *Eur Urol* 2009;56(2):363-369. doi: 10.1016/j.eururo.2009.05.012.
9. Shimpi RK, Jain RJ. Role extracorporeal shock wave therapy in management of Peyronie's. *Urol Ann* 2016;8(4):409-417. doi: 10.4103/0974/192100.
10. Руденко И.И., Рапопорт Л.М., Газимиев М.А., Демидко Ю.Л., Байдувалиев А.М. Первый опыт применения ударно-волновой терапии у мужчин с синдромом хронической тазовой боли. *Урология* 2015; (6): 26-29.
11. Ходырева Л.А., Дударева А.А., Мудрая И.С., Маркосян Т.Г. Ревенко С.В., Кумачев К.В., и др. Оценка эффективности ударно-волновой терапии пациентов с тазовой болью методом гармонического анализа пенильного биоимпеданса. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины* 2013;(2): 259-262.
12. Гарилевич Б.А., Кирпатовский В.И., Кудрявцев Ю.В., Синюхин В.Н. Экспериментальное изучение влияния ударно-волновой терапии на проникновение антибиотиков в ткань предстательной железы. *Экспериментальная и клиническая урология* 2015;(2): 26-29.
13. Ходырева Л.А., Дударева А.А., Кумачев К.В., Логвинов Л.А., Дегтярев С.С., Попов С.В. Новые физические факторы в лечении хронического абактериального простатита/синдрома хронической тазовой боли. *Справочник врача общей практики* 2012; (3):23-28.
14. Семевский А.Е., Чистов В.В., Серов Д.Д., Баранов М.С. Новейший опыт применения терапии ударными волнами в различных областях медицины. *Доктор Ру* 2009; (7):32-40.
15. Улащик В.С. Ударно-волновая терапия: новые направления использования. *Здравоохранение* (Минск) 2010;(6): 28-32.
16. Gerdemeyer L, von Eiff C, Horn C, Henne M, Roessner M, Diehl P, et al. Antibacterial effects of extracorporeal shock wave. *Ultrasound Med Biol* 2005;18(1):115-119.
17. Лилли Р. Патогистологическая техника и практическая гистохимия. Мир, М.1969. 646 с.

## REFERENCES (1-7, 10-15, 17)

1. Garilevich B.A., Kudrjavtsev Ju.V., Dzeranov N.K. Etapi nauchnih razrabotok v oblasti primeneniya udarnih voln. Materialy Plenuma pravleniya Rossijskogo obshestva urologov 2003: 106-108.
2. Garilevich B.A., Kudrjavtsev Ju.V., Kirpatovskiy V.I. Sposob stimulatsii metabolicheskikh protsessov v tkanjah. –Patent № 2076641, zajavleno 16.02.1993. Opubl. 10.04.1997. Bull. N 10. – 6 p.
3. Garilevich B.A., Rotov A.E., Olefir Ju.V. Pervij opit primeneniya udarno-volnovoj terapii pri lechenii bol'nih hronicheskim prostatitom. [Pilot experience with administration of shock-wave therapy in the treatment of chronic prostatitis]. *Voprosy kurortologii, fisioterapii i lechebnoj fizkulturi* 2007:43-45.
4. Kulchavenya E.V., Shevchenko S.Ju., Brizhatyuk E.V. Ekstrakorporalnaya udarno-volnovaja terapiya pri hronicheskome prostatite. [Extracorporeal shock wave therapy in chronic prostatitis]. *Urologiya* 2016;(2):77-81.
5. Kumachev K.V. Primeneniye udarno-volnovoj terapii v reabilitatsii muzhchin s sindromom hronicheskoy tazovoy boli pri hronicheskome prostatite. Cand. Med. Sci [thesis]. M. 2014: 24 p.
6. Rotov A.E. Primeneniye udarno-volnovoj terapii v kompleksnom lechenii i reabilitatsii bol'nih hronicheskim prostatitom. Cand. Med. Sci [thesis]. M. 2008: 22 p.
7. Sposob lecheniya hronicheskogo prostatita./ Garilevich B.A. –Patent N2400269. Zajavleno 13.01.2009; opubl. 27.09.2010. Bul. N27:3 s.
10. Rudenko I.I., Rapoport L.M., Gazimiev M.A., Dimdko Ju.L., Bajduvaliev A.M. Pervij opit primeneniya udarno-volnovoj terapii u muzhchin s sindromom hronicheskoy tazovoy boli. *Urologiya* 2015; (6): 26-29.
11. Hodyreva L.A., Dudareva A.A., Mudraya I.S., Markosjan T.G. Revenko S.V., Kumachev K.V., Logvinov L.A. Otsenka effektivnosti udarno-volnovoj terapii patsientov c tazovoj bolju metodom garmonicheskogo analiza penilnogo bioimpedansa. *Bulleten eksperimentalnoj biologii i meditsini*. 2013 (2): 259-262.
12. Garilovich B.A., Kirpatovskiy V.I., Kudrjavtsev Ju.V., Sinjuhin V.N. Eksperimental'noye izucheniye vliyaniya udarno-volnovoj terapii na proniknoveniye antibiotikov v tkan' predstatel'noj zhelezi. *Eksperimentalnaya i klinicheskaya urologiya* 2015; (2): 26-29.
13. Khodireva L.A., Dudareva A.A., Kumachev K.V., Logvinov L.A., Degtyarev S.S., Popov S.V. Novie fizicheskije faktori v lechenii hronicheskogo abakterial'nogo prostatita/ sindroma hronicheskoy tazovoy boli. *Spravochnik vracha obshey ptaktiki* 2012; (3):23-28.
14. Semevskij A.E., Chistov V.V., Serov D.D., Baranov M.S. Novejshij opit primeneniya terapii udarnimi volnami d hfzlichnih oblastjah meditsini. *Doktor Ru* 2009; (7):32-40.
15. Ulashik V.S. Udarно-volnovaja terapiya: novie napravleniya ispol'zovaniya. *Zdravoohraneniye* (Minsk) 2010; (6): 28-32.
17. Lilli R. Patogistologicheskaya tehnika i prakticheskaya gistohimija. Mir. M. 1969. 646 p.





## Что такое сервис медицинских услуг



# Nethealth



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



### Мы в социальных сетях



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



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



# Медиаторно-гормональный гомеостаз и патоморфологические характеристики репаративных процессов после органосохраняющих операций на почке

**И.С. Шорманов<sup>1</sup>, М.С. Лось<sup>2</sup>, Н.С. Шорманова<sup>1</sup>**

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет» Минздрава РФ

<sup>2</sup>ГБУЗ Ярославской области «Областная клиническая больница»

## Сведения об авторах:

Шорманов И.С. – д.м.н., профессор, заведующий кафедрой урологии с нефрологией ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет» Министерства Здравоохранения Российской Федерации, e-mail: i-s-shormanov@yandex.ru;

Shormanov I.S. – Dr.Sc., professor, Head of the Department of Urology with Nephrology Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Yaroslavl State Medical University" of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation; Russia, Yaroslavl region, 150000 Yaroslavl, 5 st. Revolutionary, e-mail: i-s-shormanov@yandex.ru;

Лось М.С. – к.м.н., врач-уролог Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Ярославской области «Областная клиническая больница», e-mail: 922099@mail.ru;

Los M.S. – PhD, the urologist of the State Budgetary Healthcare Institution of the Yaroslavl Region "Regional Clinical Hospital"; Russia, Yaroslavl region, e-mail: 922099@mail.ru;

Шорманова Н.С. – к.м.н., ассистент кафедры патологической анатомии ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет» Министерства Здравоохранения Российской Федерации;

Shormanova N.S. – PhD, assistant of the Department of Pathological Anatomy, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Yaroslavl State Medical University" of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation

**Н**а сегодняшний день в России на долю рака почки в общей структуре заболеваемости злокачественными новообразованиями приходится 3,9%. Ему отводится 10-е место среди всех злокачественных опухолей. На протяжении последних десятилетий мировая статистика отмечает рост выявления опухолей почек. Так, в нашей стране в 2013 г. рак почки впервые был диагностирован у 20 892 пациентов, а в 2014 г. – у 22 234. При этом смертность от данной патологии в 2013 г. составила 8 459 больных, в 2014 г. – 8 430 [1,2]. Радикальным лечением рака почки является его хирургическое удаление. Но и нефрэктомия и резекция почки в отдаленном периоде могут приводить к ухудшению почечной функции [3,4]. Потеря почечной функции может снизить продолжительность жизни, увеличивая риск развития сердечно-сосудистых заболеваний и их летальных осложнений [4,5,6]. В связи с изложенным, в последние годы ведется активный поиск средств для защиты почечной функции и улучшения качества жизни [3,6-8]. Время «тепловой ишемии», созда-

ваемой для «сухого» операционного поля, является основным провоцирующим фактором почечного повреждения. Доказано, что пережатие почечных сосудов более 20 минут, приводит к повреждениям необратимого характера и склерозу почечной ткани [9,10]. Некоторые авторы для создания «сухого» поля рекомендуют только пережатие паренхимы в месте резекции или наложение превентивных швов [11,12]. Но сама по себе резекция почки скальпелем с последующим ушиванием раны характеризуется образованием широкой зоны краевого некроза ткани с нагноением, длительностью процесса заживления раны более 4-5 недель с развитием грубого рубца, вызывающего деформацию и атрофию почечной паренхимы [13]. Катехоламины, серотонин, гистамин, кинины, поступающие из очага ишемического повреждения, играют важную роль в возникновении первичных микроциркуляторных и реологических расстройств в почечной паренхиме и запускают воспалительный ответ и нарушения системной гемодинамики [14-17]. С клинической точки зрения, для коррекции происходящих нарушений, которые могут

ухудшать функцию нефронов как в ближайшие, так и в отдаленные сроки после оперативного лечения, необходимо проведение противовоспалительных, стимулирующих репарацию мероприятий.

*Цель исследования:* изучить взаимосвязь патоморфологических изменений почечной ткани в раннем послеоперационном периоде органосохраняющих операций на почках с активностью кортико-симпато-адреналовой системы в эксперименте.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Эксперимент выполнен на 40 белых лабораторных крысах весом от 200 до 300 г. С лабораторными животными работали в соответствии с действующими «Правилами проведения работ с использованием экспериментальных животных» и «Международными рекомендациями по проведению медико-биологических исследований с использованием животных». 10 крыс были определены в группу интактного контроля, 30 – прооперированы, им выполнена резекция нижнего полюса левой почки. «Сухое» поле создавалось путем пальцевого сдавления края резекции, окончательный гемостаз выполнялся

с помощью наложения Z-образных швов нитью ПГА 4/0 с атравматичной иглой на зону резекции. В послеоперационном периоде на 7-е, 14-е и 28-е сутки (n=10) животным выполнялось патогистологическое исследование почек и биохимический анализ для определения содержания адреналина, норадреналина, серотонина, гистамина, дофамина в крови и оперированной почке, а также креатинина и 11-ОКС в крови. Выведение крыс из опыта проводили с соблюдением «Правил проведения работ с использованием экспериментальных животных» и правилами, изложенными в Хельсинской декларации.

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В таблицах 1 и 2 представлены показатели кортико-симпато-адреналовой системы крови и ткани почки у неоперированных животных, принятые за референсные значения, и на различные сроки после резекции почки.

На 7-е сутки после резекции в паранефральной клетчатке и под соединительнотканной капсулой этих органов были выявлены множественные кровоизлияния темно-красного цвета. Они имели различную величину и форму, а местами носили сливной характер. Почки представлялись уменьшенными в вертикальном размере, а полюс, соответствующий области резекции, утрачивал овальный вид и ровный контур. Ткань его на разрезе имела белесовато-серый цвет, в ней просматривались нити шовного материала. Гистологическое исследование показало, что в месте оперативного вмешательства определяется широкая зона некроза всех тканевых компонентов почки: клубочков, стенок канальцев (эпителий и базальная мембрана), стромы и сосудов микроциркуляции (рис. 1 а,б,в). При этом клетки соответствующих структур утрачивали ядра, цито-

плазма их становилась мутной, а сами они приобретали зернистый вид и однородный розовый цвет (рис. 1 а,б,в). Наружные отделы некроза нередко подвергались геморрагической инфильтрации (рис. 1 б,в). Часто кровоизлияния выявлялись также в капиллярных петлях погибших клубочков (рис. 1 а) и в строме между канальцами (рис. 1 в). Иногда эти компоненты ренальной ткани утрачивали свои контуры и сливались в однородный эозинофильный детрит, в котором встречались редкие клетки белой крови. Граница между некротизированной и сохранной почечной тканью маркировалась скоплениями преимущественно полинуклеарных и редких мононуклеарных лейкоцитов. В этой области не было признаков фибриллогенеза.

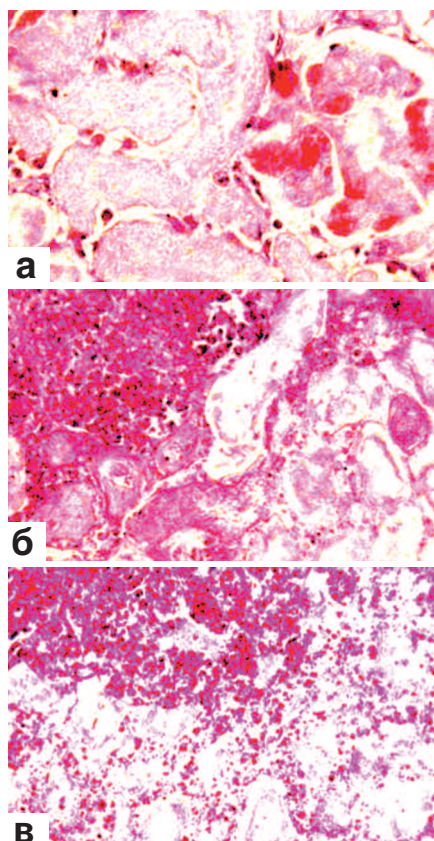


Рис. 1. Состояние ткани почки в зоне резекции, срок наблюдения 7 суток. Окраска гематоксилином и эозином.  
а. Некроз всех тканевых компонентов почки. Геморрагии в капиллярных петлях почечного клубочка. x200.  
б. Геморрагическая инфильтрация наружных отделов области некроза. x200.  
в. Геморрагическая инфильтрация наружных отделов области некроза. Кровоизлияния в строме погибшей почечной ткани. x200

В ряде наблюдений в этот срок опыта в жировой капсуле почек или на их территории среди некротизированной или примыкавшей к ней жизнеспособной ткани обнаруживались микроабсцессы. Эти образования представляли собой небольшие полости гнойного расплавления, заполненные погибшими или погибающими сегментоядерными лейкоцитами (рис. 2 а,б,в). В одних случаях ткань вокруг них была пропитана кровью (рис. 2 а), в других – геморрагический выпот отсутствовал (рис. 2 б,в). Важно отметить, что в этот срок эксперимента никакой линии демаркации, отграничивающей описываемые гнойнички от окружающих структур почки, не регистрировалось (рисунки 2 а,б,в).

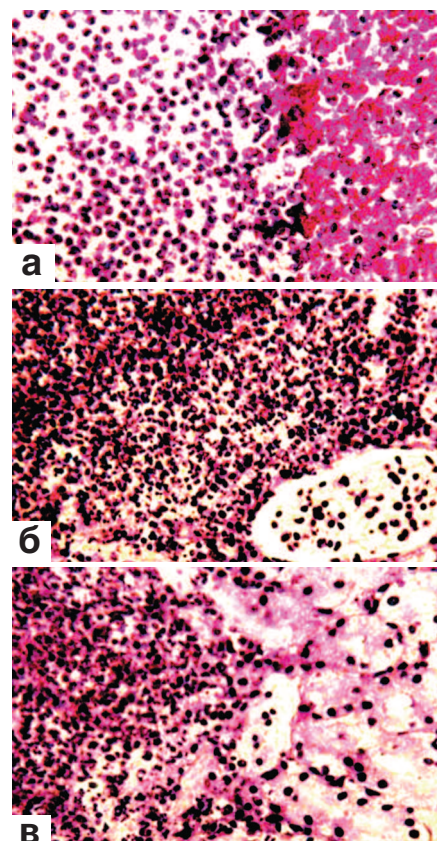


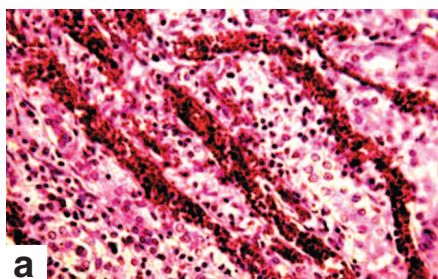
Рис. 2. Состояние ткани почки в зоне резекции. Срок наблюдения 7 суток. Окраска гематоксилином и эозином.

а. Микроабсцесс в некротизированной области почки; ткань вокруг него пропитана кровью. x200.  
б, в. Микроабсцесс граничит с дистрофически измененной, но жизнеспособной тканью почки. Геморрагическая инфильтрация вокруг него отсутствует. x200

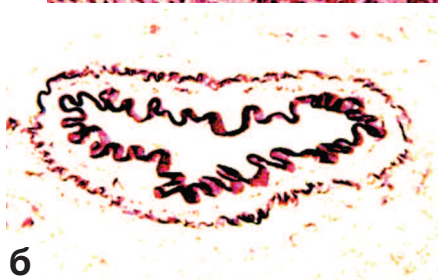
В корковом и мозговом слоях почек вне зоны оперативного вмешательства констатировались



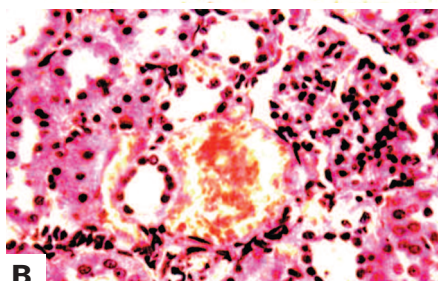
признаки резко выраженного полнокровия и отека стромы (рис. 3 а), а также гиперемия капиллярных петель гломерул. Многие артерии находились в состоянии дистонии (рис. 3 б). Повсеместно выявлялись кровоизлияния различной величины. В одних случаях это были микрогематомы (рис. 3 в), в других – геморрагическая инфильтрация ткани. Часто скопления эритроцитов обнаруживались в боуменовых капсулах мальпигиевых телец, а также в просвете почечных канальцев различного вида и в собирательных трубках. В почечных чашечках находились эритроциты, нейтрофильные лейкоциты и десквамированные клетки покровного переходного эпителия (рис. 4 а,б). Форменные элементы крови встречались и на различных уровнях канальцевого аппарата нефрона. Извитые канальца коркового слоя, прямые ка-



а



б

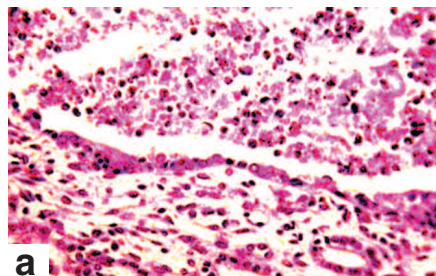


в

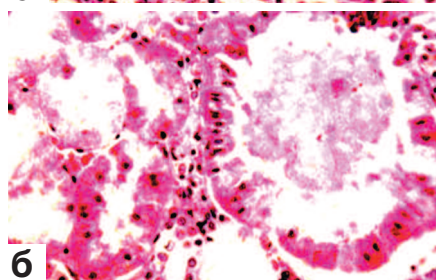
Рис. 3. Состояние ткани почки выше зоны резекции. Срок наблюдения 7 суток.

а. Резкое полнокровие и отек стромы мозгового слоя. Окраска гематоксилином и эозином.  $\times 200$ .  
б. Дистония артерии среднего калибра корковой зоны. Окраска по Харту.  $\times 200$ .  
в. Кровоизлияния в строму. Гидропическая дистрофия эпителия извитых канальцев. Окраска гематоксилином и эозином.  $\times 200$

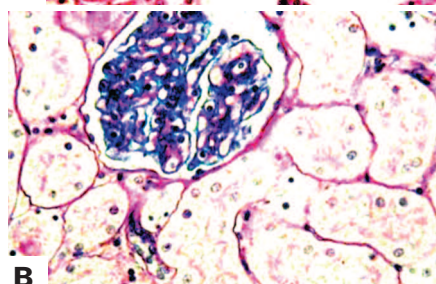
нальцы мозгового вещества почек и собирательные трубочки представлялись расширенными. В выстиляющем их эпителии визуализировались признаки гидропической дистрофии (рис. 3 в; 4 б). В эпителии канальцев содержание гликогена было резко снижено (рис. 4 в).



а



б



в

Рис. 4. Состояние ткани почки выше зоны резекции. Срок наблюдения 7 суток.

а. Наличие в просвете чашечек эритроцитов, нейтрофильных лейкоцитов и десквамированных клеток переходного эпителия.  $\times 200$ .  
б. Гидропическая дистрофия и некроз эпителия извитых канальцев и собирательной трубочки. Наличие в просвете тубулярных структур зернистых цилиндров. Лейкоцитарная инфильтрация стромы.  $\times 200$ .

в. Резкое снижение содержания гликогена в эпителии канальцев.  $\times 200$ .

а,б – окраска гематоксилином и эозином; в – ШИК-реакция.

В крови лабораторных животных на 7-е сутки после операции уровень суживающих биохимических агентов был значимо повышен: адреналина на 26%, глюкокортикоидов на 51 %, серотонина в 2 раза ( $p < 0,05$ ). Повышение норадреналина не было статистически достоверным и составило 18% от контрольных значений. В почках увеличение адреналина составило 40%, норадреналина – 18%, серотонина –

в 1,5 раза ( $p < 0,05$ ). Уровень дофамина, как основного сосудорасширяющего фактора, в крови снизился на 39%, в почках – в 3 раза ( $p < 0,05$ ). Уровень гистамина, отвечающего не только за вазодилатацию, но и за воспалительный ответ, в крови и почках достоверно нарастал на 43 и 79%, соответственно (табл. 1,2).

Макроскопическое исследование почек на 14-е сутки эксперимента показало, что в окружающей их жировой клетчатке и под капсулой просматриваются различной величины кровоизлияния, одни из которых имели темно-красный, а другие буро-коричневый цвет. По своим размерам, форме и виду на разрезе почки не отличались от таковых в предыдущий срок наблюдения. Микроскопическое изучение материала позволило установить, что так же, как и на 7-е сутки опыта, в месте резекции почек располагается широкая область тотального некроза ткани, переходящая в более глубоких отделах исследуемого органа в зону геморрагической инфильтрации. На границе с жизнеспособной почечной тканью располагались не только нейтрофильные инфильтраты, но и большое количество мононуклеаров, а также молодых фибробластов. Вместе с тем просматривались признаки нарастающего фибриллогенеза с началом формирования вала демаркации. Вокруг микроабсцессов, локализующихся в поврежденной почечной ткани и паранефральной клетчатке, также отмечалось появление полинуклеарного инфильтрата, кнаружи от которого располагался слой фибробластов, перемежающихся с капиллярами и фибриллярными структурами. Выше места резекции нижнего полюса почек в ткани их отмечался отек, полнокровие микроциркуляторного кровеносного русла, а также мелких артерий и вен. В строме коркового и мозгового слоев органов, под их фиброзной капсулой встречались кровоизлияния. На границе некоторых из них с окружающими тканями прослежи-



валась воспалительная реакция с захватом макрофагами эритроцитов и образованием бурого пигмента гемосидерина. Изредка небольшие скопления крови обнаруживались в боуменовых капсулах гломерул и просвете канальцев нефрона. Канальцы коркового вещества почек были расширены, иногда содержали зернистые цилиндры. Клетки эпителия данных структур характеризовались зернистой, реже гидропической дистрофией, а иногда и некрозом. Концентрация гликогена в них была низкой. В окружающей канальцы строме располагались очаговые и диффузные лейкоцитарные инфильтраты, представленные нейтрофилами, лимфоцитами и макрофагами с глыбками гемосидерина между ними.

На 14-е сутки исследования показатели адреналина резко снижались – в крови на 53% ( $p < 0,05$ ), (на 41% ниже контроля), а в почках – на 59% ( $p < 0,05$ ), (на 43% ниже контроля). Уровень норадреналина возрастал в крови на 42%, в почках – на 30% ( $p < 0,05$ ). Содержание 11-ОКС к 14 дню снизилось на 12%, с сохранением высоких показателей (на 32% относительно контрольного уровня) ( $p < 0,05$ ). Концентрация серотонина в крови превышала нормальные значения 2,7 раза, в почках – в 1,8 раза ( $p < 0,05$ ). Уровень гистамина был выше уровня контрольных значений на 80% в крови и на 119% в почках. Уровень дофамина, по отношению к значениям 7-го дня после операции, в крови продолжал снижаться (19 %) и к 14-му дню был ниже контрольных значений на 50%. В почках произошло повышение изучаемого показателя на 60%, но он оставался ниже нормы в 1,9 раза (табл. 1,2).

На 28-е сутки после произведенной резекции почки были окружены уплотненной белесоватой жировой клетчаткой в которой так же, как и в соединительнотканной почечной капсуле, обнаруживались участки бурого цвета различной величины и формы. Почки представ-

лялись уплотненными, особенно в области нижнего полюса. На разрезе эта их часть имела неровный внешний контур и выглядела белесовато-серой. Гистологическим исследованием выявлен активный процесс врастания грануляций в зону оперативного вмешательства (рис. 5 а,б,в). В одних участках они окружали сохранившиеся поврежденные ткани почки (рис. 5 а,б,в), в других – отмечалась полная резорбция некротических масс и замещение их молодой отечной соединительной тканью. Последняя была представлена сосудами и рыхло расположенными тонкими коллагеновыми, ретикулиновыми и эластическими волокнами (рис. 5 а,в). Среди клеток и перечисленных волокнистых структур определялись скопления пигмента гемосидерина (рис. 5 а). Содержание гликогена в канальцевом эпителии было хотя и

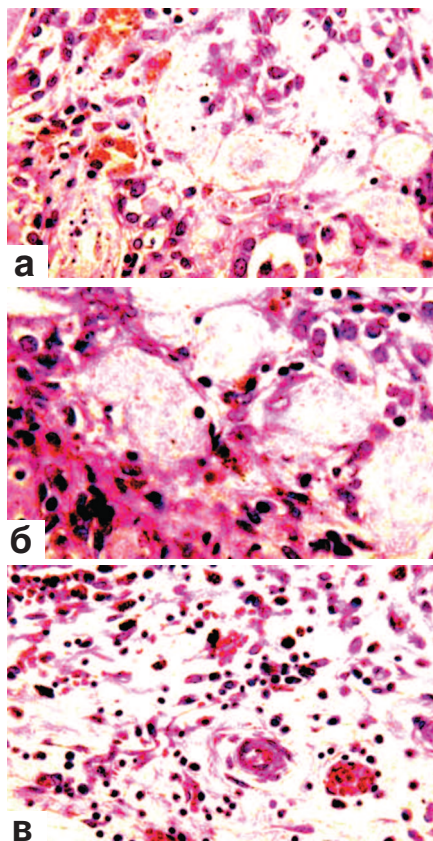


Рис. 5. Состояние ткани почки в зоне резекции. Срок наблюдения 28 суток. Окраска гематоксилином и эозином. а,б. Вращение грануляций в зону некроза. Наличие среди грануляционной ткани скоплений гемосидерина. x400. в. Замещение зоны некроза рыхлой отечной грануляционной тканью, богатой сосудами и тонкими фибриллами. Наличие среди грануляций скоплений гемосидерина. x200

пониженным, но существенно выше, чем в предыдущие сроки эксперимента. Образовавшиеся ранее микроабсцессы окружались грануляционной тканью и подвергались рассасыванию, хотя этот процесс не всегда доходил до завершения (рис. 6 а,б,в). В отделах оперированных

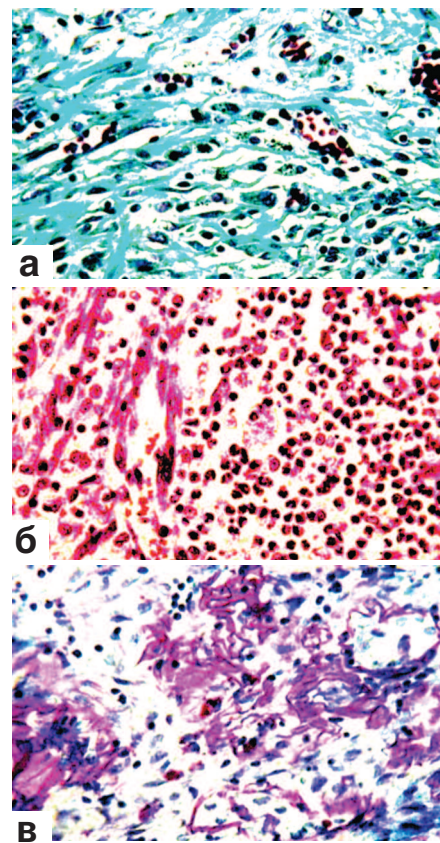


Рис. 6. Состояние ткани почки в зоне резекции. Срок наблюдения 28 суток. x200. а. Рыхло расположенные тонкие коллагеновые волокна в области замещения зоны некроза грануляциями. Окраска по Массону. б. Инкапсуляция и организация микроабсцесса. Окраска гематоксилином и эозином. в. Переплетающиеся ретикулиновые волокна в области разрастающихся грануляций. ШИК-реакция

почек, расположенных выше места их резекции, отмечался некоторый отек межтубулярной ткани, незначительная инфильтрация ее мононуклеарами, умеренное полнокровие сосудов стромы и капиллярных петель клубочков. Ранее возникшие кровоизлияния подвергались рассасыванию и частично или полностью прорастали соединительной тканью (рис. 7 а). Извитые канальцы представлялись умеренно расширенными с признаками зернистой, редко гидропической дистрофии (рис. 7 б,в). Некротических

изменений канальцевого эпителия не было. На этом фоне встречались канальцы, выстланные крупными клетками с яркой однородной цитоплазмой и иногда двумя ядрами (рис. 7 в).

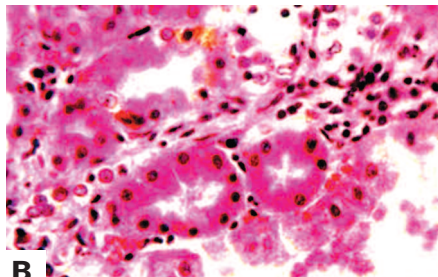
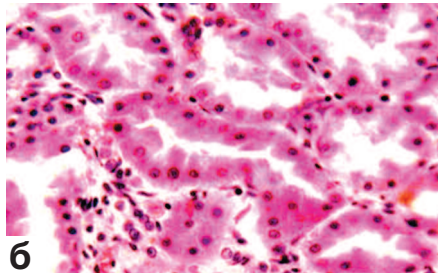
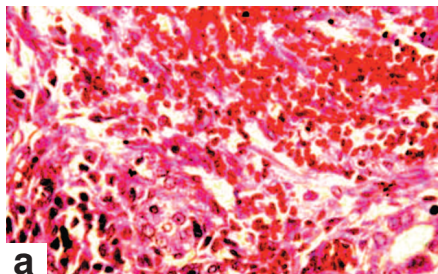


Рис. 7. Состояние ткани почки выше зоны резекции. Срок наблюдения 28 суток. Окраска гематоксилином и эозином.  
а. Инкапсуляция и прорастание незрелой соединительной тканью микрогематомы с рассасыванием элементов крови.  $\times 200$ .  
б. Зернистая дистрофия эпителия извитых канальцев.  $\times 200$ .  
в. Наличие в некоторых канальцах эпителиальной выстилки из крупных клеток с яркой однородной цитоплазмой.  $\times 400$

К 28-му дню эксперимента происходила нормализация содержания адреналина и норадреналина как в крови, так и в почках. Уровень 11-ОКС вновь повышался на 82% от исходного ( $p < 0,05$ ). Содержание серотонина как в крови, так и в оперированной почке снижалось, но показатель оставался выше контрольного в крови – в 1,6 раза ( $p < 0,05$ ), в почках – в 1,4 раза. Концентрация гистамина в крови снизилась и достигла нормальных значений, а в почках данный показатель оставался на 47% выше контрольного ( $p < 0,05$ ). Уровень дофами-

на в крови, по отношению к предыдущему уровню повышался на 26%, но достоверно не достигал исходного уровня. В почках показатель так же не достиг дооперационного уровня и оставался ниже контрольного на 37% ( $p < 0,05$ ).

Колебания уровня креатинина крови на протяжении всего эксперимента находились в пределах нормальных значений и являлись статистически недостоверными (табл.1,2).

## ОБСУЖДЕНИЕ

Исследование позволило выявить коррелирующую динамику патоморфологических и биохимических изменений в ответ на орга-

носохраняющее оперативное лечение. Резекция нижнего полюса левой почки, при сохранном контралатеральном органе, привела к гормонально-медиаторному дисбалансу, который проявился нарастанием сосудосуживающих моноаминов (адреналина, норадреналина, серотонина) и потенцирующих их действие 11-ОКС и падением вазодилатирующих (дофамин). При этом показатели креатинина крови, привычного маркера функции почек в повседневной практике, оказались мало чувствительны к проведенной операции и не отличались от значений крови интактных крыс, что, по нашему мнению, связано с достаточной суммарной функцией почек.

Таблица 1. Уровень сосудосуживающих показателей кортико-симпатoadrenalовой системы лабораторных животных контрольной группы и на разные сроки после резекции почки

материал	адреналин	норадреналин	11-ОКС	серотонин
<b>Контрольная группа</b>				
Кровь, (мкг/мл)	0,094 ± 0,007	0,114 ± 0,008	0,65 ± 0,06	0,068 ± 0,003
Почка, (мкг/г)	0,562 ± 0,052	3,186 ± 0,198		0,418 ± 0,032
<b>Через 7 дней после резекции почки, (n=10)</b>				
Кровь, (мкг/мл)	0,118 ± 0,015	0,135 ± 0,010	0,98 ± 0,11*	0,137 ± 0,010*
Почка, (мкг/г)	0,788 ± 0,084*	3,764 ± 0,194*		0,633 ± 0,055*
<b>Через 14 дней после резекции почки, (n=10)</b>				
Кровь, (мкг/мл)	0,055 ± 0,009*	0,162 ± 0,011*	0,86 ± 0,10	0,184 ± 0,013*
Почка, (мкг/г)	0,321 ± 0,039*	4,077 ± 0,232*		0,750 ± 0,061*
<b>Через 28 дней после резекции почки, (n=10)</b>				
Кровь, (мкг/мл)	0,080 ± 0,006	0,122 ± 0,014	1,18 ± 0,12*	0,109 ± 0,004*
Почка, (мкг/г)	0,540 ± 0,033	3,433 ± 0,230		0,580 ± 0,052*

\* достоверная разница ( $p < 0,05$ ) между опытными и интактными животными.

Таблица 2. Уровень сосудорасширяющих показателей кортико-симпатoadrenalовой системы лабораторных животных контрольной группы и на разные сроки после резекции почки

материал	дофамин	Гистамин
<b>Контрольная группа</b>		
Кровь, (мкг/мл)	0,111 ± 0,007	0,102 ± 0,003
Почка, (мкг/г)	1,230 ± 0,126	0,502 ± 0,045
<b>Через 7 дней после резекции почки</b>		
Кровь, (мкг/мл)	0,068 ± 0,011*	0,137 ± 0,011*
Почка, (мкг/г)	0,408 ± 0,049*	0,901 ± 0,088*
<b>Через 14 дней после резекции почки, (n=10)</b>		
Кровь, (мкг/мл)	0,055 ± 0,008*	0,184 ± 0,013*
Почка, (мкг/г)	0,653 ± 0,075*	1,100 ± 0,132*
<b>Через 28 дней после резекции почки, (n=10)</b>		
Кровь, (мкг/мл)	0,082 ± 0,006*	0,109 ± 0,004
Почка, (мкг/г)	0,780 ± 0,099*	0,736 ± 0,077*

\* достоверная разница ( $p < 0,05$ ) между опытными и интактными животными.



Полное восстановление к 28-му дню эксперимента произошло только с показателями адреналина и норадреналина, как гормонов, выполняющих первичный, экстренный ответ на стрессовую ситуацию. Уровень дофамина, как основного вазодилирующего агента, не нормализовался к этому сроку ни в крови, ни в почках. Первый пик повышения уровня глюкокортикоидов является ответом на операционный стресс, второй пик повышения в конце эксперимента, по-видимому, связан с инициацией репаративных и регенераторных процессов в прооперированной почке, так как для паренхиматозных органов глюкокортикоиды являются гормонами-анаболиками и иницируют белковый

синтез. Содержание серотонина, как сосудосуживающего маркера и маркера, характеризующего воспалительный ответ, через месяц после операции не приходило в норму ни в крови, ни в оперированной почке. Несмотря на то, что уровень гистамина к окончанию эксперимента нормализовывался в крови, в почке его содержание достоверно превышало нормальные значения. Данная биохимическая ситуация говорит о том, что, несмотря на активность регенераторных процессов, к 28-м суткам после операции в паренхиме оперированного органа сохраняются вазоконстрикция мелких сосудов и воспалительный процесс зоны резекции. Этому соответствует патоморфологическая картина незавер-

шенности репаративных процессов в зоне резекции после органосохраняющей операции на почке.

## ВЫВОДЫ

С учетом отсутствия нормализации большинства биохимических показателей и патоморфологической картины незавершенности процесса заживления паренхимы почки через месяц после органосохраняющей операции, с целью сокращения сроков репарации и максимального сохранения функции резецированной почки показана коррекционная терапия, направленная на снижение активности воспалительных реакций и улучшение гемодинамики. ■

**Ключевые слова:** резекция почки, ишемия почки, зона резекции, гистологическая картина резекции, послеоперационные изменения паренхимы.

**Key words:** kidney resection, postoperative period, kidney ischemia, resection area, histological picture of resection, postoperative parenchymal changes.

### Резюме:

С целью минимизации повреждающего эффекта «тепловой ишемии» и улучшения отдаленных результатов органосохраняющих операций на почках некоторые авторы предлагают для создания «сухого» операционного поля использовать локальное сдавление паренхимы органа в месте резекции различными методами.

**Цель:** изучить взаимосвязь патоморфологических изменений почечной ткани, происходящих в раннем послеоперационном периоде органосохраняющих операций на почках с применением «сухого» поля с помощью локального сдавления почечной паренхимы, с активностью кортико-симпато-адреналовой системы в эксперименте.

**Результат:** изменение активности кортико-симпато-адреналовой системы координируют патоморфологическую картину зоны резекции почки.

**Вывод:** с учетом отсутствия нормализации большинства биохимических показателей и патоморфологической картины незавершенности процесса заживления паренхимы почки через месяц после органосохраняющей операции

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

### Summary:

**Mediator-hormonal homeostasis and pathomorphological characteristics of reparative processes after organ-preserving operations on the kidney**

Shormanov I.S., Los M.S., Shormanova N.S.

In order to minimize the damaging effect of "thermal ischemia" and improve the long-term results of organ preserving operations on the kidneys, some authors suggest using local compression of the parenchyma of the organ at the site of resection by various methods to create a "dry" operative field.

**Objective:** to study the relationship of pathomorphological changes in renal tissue occurring in the early postoperative period of organ-preserving kidney operations with the use of a "dry" field with the help of local compression of the renal parenchyma, with activity of the cortico-sympathetic adrenal system in the experiment.

**The result:** a change in the activity of the cortico-sympathetic-adrenal system coordinates the pathomorphological picture of the area of the kidney resection.

**Conclusion:** taking into account the lack of normalization of most biochemical indices and pathomorphological picture of the incompleteness of the healing process of the kidney parenchyma in a month after the organ-preserving operation.

Authors declare lack of the possible conflicts of interests.



## ЛИТЕРАТУРА

1. Мурадян А. Г., Воробьев Н. В., Костин А.А., Толкачев А.О., Волченко Н.Н., Попов С.В., Мамонтова И.С. и др. Лапароскопическая резекция подковообразной почки по поводу почечно-клеточного рака. *Вестник РГМУ* 2016;(2): 55-59.
2. Ивахно К.Ю., Киприянов Е.А., Важенин А.В., Карнаух П.А. Результаты органосохраняющего лечения пациентов с локализованным почечно-клеточным раком по оригинальной методике. *Онкоурология* 2017;13(2):36-42. DOI: 10.17650/172697762017132-36-42
3. Jonasch E, Gao J, Rathmell WK. Renal cell carcinoma. *BMJ* 2014;349:4797. doi: 10.1136/bmj.g4797
4. Derweesh IH. Bone health and chronic kidney disease: another reason for partial nephrectomy? *Curr Opin Urol* 2014;24(6):629-632.
5. Шаповалов В.В., Кычаков А.А., Яблонский В.А. Отдаленные результаты органосохраняющего лечения рака почки. Материалы XIII конгресса Российского общества урологов. – М. – 6-8 ноября, 2013. – С. 381.
6. Протошак В.В., Шестаев А.Ю., Гулько А.М. История развития хирургии новообразований почек. Материалы XIII конгресса Российского общества урологов. – М. – 6-8 ноября, 2013. – С. 365-366.
7. Motzer RJ, Agarwal N, Beard C, Bolger GB, Boston B, Carducci MA, NCCN clinical practice guidelines in oncology: kidney cancer. *Natl Canc Netw.* 2009;7(6):618-30.
8. Лоран О.Б., Серегин А.В., Шуститский Н.А. Опухоль почки – возможности органосохраняющих операций. Материалы XIII конгресса Российского общества урологов. – М. – 6-8 ноября, 2013. – С. 359-360.
9. Волкова М.И., Матвеев В.Б., Скворцов И.Я. Функциональные результаты резекции почки при опухолевом поражении почечной паренхимы. Материалы VII конгресса Российского общества онкоурологов. – М. – 3-5 октября, 2012. – С. 145 – 146.
10. Thompson RH1, Frank I, Lohse CM, Saad IR, Fergany A, Zincke H, et al. The impact of ischemia time during open nephron sparing surgery on solitary kidneys: a multi-institutional study. *J Urol* 2007;177(2):471-476. doi: 10.1016/j.juro.2006.09.036
11. Мосоян М.С., Аль-Шукри С.Х., Ильин Д.М., Корза С.В. Первый опыт применения нового зажима для селективного пережатия почечной паренхимы в ходе открытой резекции почки. *Дальневосточный медицинский журнал* 2013;(2):89-91
12. Серегин А.В., Шуститский Н.А., Индароков Т.Р., Серегин А.А., Морозов А.Д., Мулабаев А.К. Протективная резекция почки при почечно-клеточном раке. *Экспериментальная и клиническая урология* 2016;(3):32-35
13. Эфендиев Н.Л. Резекция почки. Баку: Азернешр, 1979. 203 с.
14. Boero R, Pignataro A, Ferro M, Quarello F. Symparhetic nervous system and chronic renal failure. *Clin Exper Hypertens* 2001;23(1-2):69-75.
15. Pilote LI, Abrahamowicz M, Eisenberg M, Humphries K, Behloul H, Tu JV. Effect of different angiotensin-converting-enzyme inhibitors on mortality among elderly patients with congestive heart failure. *CMAJ* 2008;178(10):1303-11. doi: 10.1503/cmaj.060068.
16. Николаева А.А., Королева С.В., Ашмарин И.П. Дофамин – серотонин – соматостатин: изучение взаимодействий в этой системе обещает новые перспективы в теории и практике. *Экспериментальная и клиническая фармакология* 2009;( 2): 60–64.
17. Бизунок Н.А. Биогенные амины – эндогенные модуляторы клеточной генерации активных форм кислорода. *Белорусский медицинский журнал* 2004; 4(10):11-8.

## REFERENCES (1, 2, 5, 6, 8, 9, 10, 11, 13-15, 18, 19)

1. Muradyan A. G., Vorobev N. V., Kostin A.A., Tolkachev A.O., Volchenko N.N., Popov S.V., Mamontova I.S. i dr. Laparoskopicheskaya rezektsiya podkovoobraznoy pochki po povodu pochechno-kletochnogo raka. [Laparoscopic resection of the horseshoe kidney for renal cell carcinoma]. *Vestnik RGMU* 2016;(2): 55-59. (In Russian)
2. Ivahno K.Yu., Kipriyanov E.A., Vazhenin A.V., Karnauh P.A. Rezultatyi organosohranyayushego lecheniya patsientov s lokalizovannym pochechno-kletochnym rakom po originalnoy metodike. [The results of organ-preserving treatment of patients with localized renal cell carcinoma according to the original methodology]. *Onkourologiya* 2017;13(2):36-42. doi: 10.17650/172697762017132-36-42 (In Russian)
5. Shapovalov V.V., Kyichakov A.A., Yablonskiy V.A. Otdalennyye rezultatyi organosohranyayushego lecheniya raka pochki. [Long-term results of organ-preserving treatment of kidney cancer]. Материалы XIII конгресса Российского общества урологов. М.; 6-8 noyabrya, 2013. P. 381. (In Russian)
6. Protoschak V.V., Shestaev A.Yu., Gulko A.M. Istoriya razvitiya hirurgii novoobrazovaniy pochek. [The history of the development of surgery of kidney neoplasms]. Материалы XIII конгресса Российского общества урологов. М.; 6-8 noyabrya, 2013. P. 365-366. (In Russian)
8. Loran O.B., Seregin A.V., Shustitskiy N.A. Opuhol pochki – vozmozhnosti organosohranyayuschiy operatsiy. [Tumor of the kidney – the possibilities of organ-preserving surgeries]. Материалы XIII конгресса Российского общества урологов. М.; 6-8 noyabrya, 2013. P. 359-360. (In Russian)
9. Volkova M.I., Matveev V.B., Skvortsov I.Ya. Funktsionalnyye rezultatyi rezektsii pochki pri opuholevom porazhenii pochechnoy parenhimiyi. [Functional results of kidney resection in tumor lesion of the renal parenchyma]. Материалы VII конгресса Российского общества онкоурологов. М.; 3-5 oktyabrya, 2012. P. 145 – 146. (In Russian)
11. Mosoyan M.S., Al-Shukri S.H., Ilin D.M., Korza S.V. Pervyyi opyt primeneniya novogo zazhima dlya selektivnogo perezhatiya pochechnoy parenhimiyi v hode otkrytoy rezektsii pochki. [The initial experience with the novel clamp for selective cross-clamping of the renal parenchyma during open partial nephrectomy]. *Dalnevostochnyy meditsinskiy zhurnal* 2013;(2):89-91. (In Russian)
12. Seregin A.V., Shustitskiy N.A., Indarokov T.R., Seregin A.A., Morozov A.D., Mulabaev A.K. Protektivnaya rezektsiya pochki pri pochechno-kletochnom rake. [Protective partial nephrectomy in patients with renal cell carcinoma]. *Ekspierimentalnaya i klinicheskaya urologiya* 2016;(3):32-35. (In Russian)
13. Efendiev N.L. Rezektsiya pochki. [Kidney Resection]. Baku: Azerneshr, 1979. 203 p.
16. Nikolaeva A.A., Koroleva S.V., Ashmarin I.P. Dofamin – serotonin – somatostatini: izuchenie vzaimodeystviy v etoy sisteme obeschaet novyye perspektivy v teorii i praktike. [Research of interactions in the dopamine-serotonin-somatostatin sistem promises new outlook in fundamental and practical respects]. *Ekspierimentalnaya i klinicheskaya farmakologiya* 2009;( 2): 60–64. (In Russian)
17. Bizunok N.A. Biogennyye aminy – endogennyye modulyatoryi kletochnoy generatsii aktivnykh form kisloroda. [Biogenic amines – endogenous modulators of the cellular reactive oxygen species generation]. *Belorusskiy meditsinskiy zhurnal* 2004; 4(10):11-8. (In Russian)

Межрегиональная общественная организация

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



# Интернет форум урологов



# Альтернативные методы лечения локализованного рака предстательной железы

**А.И. Неймарк<sup>1</sup>, М.А. Тачалов<sup>2</sup>, Б.А. Неймарк<sup>1</sup>, Е.В. Гамеева<sup>3</sup>, В.П. Левин<sup>1</sup>**

<sup>1</sup> Кафедра урологии и андрологии с курсами специализированной хирургии ФГБОУ ВО Алтайский государственный медицинский университет Росздрава, г. Барнаул

<sup>2</sup> Отделенческая клиническая больница на ст. Барнаул ОАО «РЖД». Урологическое отделение, г. Барнаул

<sup>3</sup> МНИОИ им. П.А.Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, г. Москва

## Сведения об авторах:

Неймарк А.И. – д.м.н. профессор, заведующий кафедрой урологии и андрологии с курсами специализированной хирургии ФГБОУ ВО Алтайский государственный медицинский университет, e-mail: neimark.b@mail.ru

Неймарк А.И. – Dr. Sc., professor, Head of the Department of Urology and Andrology with courses of specialized surgery of Altai State Medical University, e-mail: neimark.b@mail.ru

Тачалов М.А. – к.м.н. врач-онкоуролог ОКБ ст. Барнаул ОАО «РЖД» e-mail: med7@mail.ru

Tachalov M.A. – PhD, oncurologist of clinical hospital of Russian Railways, e-mail: med7@mail.ru

Неймарк Б.А. – д.м.н. профессор кафедры специализированной хирургии по урологии, травматологии и офтальмологии ФГБОУ ВО Алтайский государственный медицинский университет, e-mail: neimark.b@mail.ru

Неймарк Б.А. – Dr. Sc., professor of the Department of Urology and Andrology with courses of specialized surgery of Altai State Medical University, e-mail: neimark.b@mail.ru

Гамеева Е.В. – к.м.н. заместитель директора МНИОИ им. П.А.Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России

Gameeva E.V. – PhD, deputy director of the P. Gerzen Moscow scientific research oncological institution – branch of FGBU "NMIC of radiology" of the Ministry of Health of Russia

Левин В.П. – аспирант кафедры специализированной хирургии по урологии, травматологии и офтальмологии ФГБОУ ВО Алтайский государственный медицинский университет

Levin VP – post-graduate student of the Department of Specialized Surgery in Urology, Traumatology and Ophthalmology of Altai State Medical University

**Т**енденция к увеличению продолжительности жизни населения в развитых странах, современные диагностические технологии и результат работы скрининговых программ по ранней выявляемости злокачественных новообразований, являются основными причинами прогрессивного прироста уровня заболеваемости раком предстательной железы (РПЖ) в индустриально развитых странах, в том числе и России, с достижением уровня заболеваемости более 30 на 100 тыс. мужского населения [1,2].

В настоящее время проблема выбора метода лечения локализованного РПЖ у пациентов, которым противопоказаны радикальные методы, является актуальной.

Одним из методов малоинвазивной хирургии РПЖ, обладающей эффективностью и безопасностью, стал высокоинтенсивный сфокусированный ультразвук (High Intensity Focused Ultrasound). Метод HIFU-терапии в лечении РПЖ используется на протяжении более 15 лет. Существует множество публикаций, в которых анализируется радикальность данного метода, его

эффективность и безопасность, показания к применению [3-10].

В литературе недостаточно данных по изучению эффективности комбинации HIFU и андрогенной депривации, недостаточно изучены методы контроля эффективности лечения с помощью лазерной доплеровской флоуметрии (ЛДФ) и цветного доплеровского картирования (ЦДК).

Последние годы в урологии отмечается пристальный интерес специалистов к рентгенэндоваскулярным методам лечения урологических заболеваний. Метод рентгенэндоваскулярной эмболизации артерий предстательной железы (ПЖ) при доброкачественной гиперплазии ПЖ (ДГПЖ) стал эффективным, улучшающим качество жизни и безопасным методом лечения у пациентов, которым не показано хирургическое лечение [11-13].

Впервые эффективность методики химиоэмболизации (ХЭ) при раке мочевого пузыря, раке почки и РПЖ продемонстрировали японские ученые [14]. Развитие интервенционной хирургии позволило разработать и внедрить различные схемы ХЭ при злокачественных опухолях печени, поджелудочной железы, почки и мочевого пузыря и

в онкогинекологии [15-20].

Отсутствие в отечественной и зарубежной литературе сведений об эффективности комбинации HIFU-терапии и андрогенной депривации, результатах ХЭ при локализованном РПЖ и состоянии микроциркуляции и гемодинамики ПЖ после HIFU-терапии и ХЭ явилось основанием для проведения данной исследовательской работы.

Цель исследования – сравнить результаты различных методов лечения локализованного РПЖ у пациентов, которым не показаны радикальные методы.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Работа основана на анализе данных лечения 145 пациентов с локализованным РПЖ, которым проведены малоинвазивные методы лечения. Все пациенты были разделены на 3 группы, согласно проведенному методу лечения. I группа: 66 (45,5%) пациентов с локализованным РПЖ, которым проведена HIFU-терапия. II группа: 42 (28,9%) пациента локализованным РПЖ, им выполнена HIFU-терапия с последующим (адъювантным) назначением гормональной терапии в



режиме максимальной андрогенной блокады в течении 6-ти месяцев. III группа: 37 (25,5%) пациентов с локализованным РПЖ, которым проведена суперселективная рентгенэндоваскулярная химиоэмболизация.

В нашем исследовании объем ПЖ являлся основным критерием выбора исследуемой группы. Пациентам с объемом ПЖ менее 40 см<sup>3</sup> применялась только HIFU – терапия. Аджьювантная андрогенная депривация проводилась после проведения HIFU – терапии у пациентов с объемом ПЖ от 40 до 60 см<sup>3</sup>. ХЭ выполнялась пациентам с объемом ПЖ более 60 см<sup>3</sup>. Средний объем ПЖ в группе ХЭ составил 72,8,4±2,3 см<sup>3</sup>, в группе HIFU и HIFU+ГТ средний объем ПЖ составил 34,3±1,6 и 51,1±1,9 см<sup>3</sup>, соответственно.

Обследование пациентов, вошедших в исследование, начиналось с подробного осмотра, выяснения анамнеза жизни, сопутствующей патологии. Все пациенты консультированы терапевтом или другими смежными специалистами. Диагностика РПЖ, его прогрессирования, выявление осложнений проведенного лечения проводились посредством комплексного обследования, включающего: определение уровня простатического специфического антигена (ПСА), пальцевое ректальное исследование, трансректальное ультразвуковое исследование (ТРУЗИ) с цветовым доплеровским картированием, магнитно-резонансную томографию органов малого таза с контрастированием, урофлоуметрию, сцинтиграфию скелета. Проводилось анкетирование по шкале IPSS.

Исследование уровня ПСА в сыворотке крови определяли с помощью системы ARCHITECT i. Всем пациентам ТРУЗИ проводилось на аппарате Acuson «S 2000» (Siemens, Германия) с использованием внутриполостного конвексного датчика (с частотами 4-8 МГц). Уродинамическое исследование проводилось на аппарате «Laborie Delphis IP», США и включало в себя проведение урофлоуметрии. Основным критерием, характеризующий качество

мочеиспускание, был выбран Qmax.

Для оценки микроциркуляции в ПЖ методом ЛДФ использовался аппарат «ЛАКК-02» (НПП «ЛАЗМА», Россия).

Всем пациентам перед HIFU, выполнялась трансуретральная резекция предстательной железы (ТУР ПЖ). HIFU-терапия выполнялась на аппарате «Ablatherm» (EDAP TMS S.A., ВОЛЬ-ан-Велин, Франция). Внутрисосудистые диагностические и лечебные вмешательства выполняли в условиях рентгенооперационной на ангиографическом комплексе Innova 4100IQ GENERAL ELECTRIC (США).

Химиопрепаратом для проведения процедуры ХЭ служил веро-митомидин в дозировке 20 мг. В качестве источника транспортировки химиопрепарата применялись микросферы HераSphere™ (Гепасферы).

В работе использованы различные методы статистической обработки в зависимости от типа случайных величин и поставленной задачи исследования.

Для оценки типа распределения признаков использовали показатели эксцесса и асимметрии, характеризующие форму кривой распределения. Распределение считали нормальным при значении данных показателей от -2 до 2.

Значения непрерывных величин представлены в виде  $M \pm m$ , где  $M$  – выборочное среднее арифметическое и  $m$  – стандартная ошибка среднего.

В случаях нормального распределения, а также равенства выборочных дисперсий, для сравнения выборок использовали t-критерий Стьюдента. Равенство выборочных дисперсий оценивали по F-критерию Фишера. Для сравнения связанных выборок использовали парный t-критерий Стьюдента.

В случае распределений, не соответствующих нормальному закону, а также при неравенстве дисперсий, использовали непараметрические U-критерий Манна-Уитни (для независимых выборок) и T-критерий Вилкоксона (для связанных выборок).

Уровень статистической значи-

мости при проверке нулевой гипотезы принимали соответствующий  $p < 0,05$ . Во всех случаях использовали двусторонние варианты критериев. При сравнении нескольких групп между собой использовали поправку Бонферрони на множественность сравнений.

Оценка актуаральной одно- и трехлетней выживаемости производилась по методу Каплана – Майера.

Обработку и графическое представление данных проводили с помощью компьютерных программ Statistica 10 и Excel 2007.

## РЕЗУЛЬТАТЫ

При анализе показателя уровня ПСА, как основного параметра эффективности лечения, отмечается его значительное снижение после проведенного лечения, во всех исследуемых группах (рис. 1).

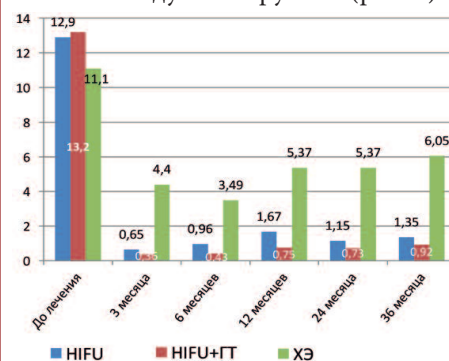


Рис. 1. Динамика уровня ПСА в различных группах после лечения

При сравнительном анализе показателей уровня ПСА в группах отмечается, что данный показатель достоверно ниже в группах пациентов, получивших HIFU терапию (I и II группы), в сравнении с группой пациентов, перенесших ХЭ. Наименьшие значения уровня ПСА отмечено во II группе (больные получали гормональную терапию в адьювантом режиме). Показатели ПСА в I и II группах достоверно не отличаются в течение первого месяца после HIFU-терапии, но уже к 3 месяцу и при дальнейшем наблюдении, уровень ПСА достоверно ( $p < 0,001$ ) ниже в группе пациентов, получавших гормональную терапию в адьювантом режиме. Уровень ПСА в группе ХЭ достоверно

снижаются уже через 1 месяц после лечения и данная тенденция сохранялась на весь период наблюдения (рис. 2).

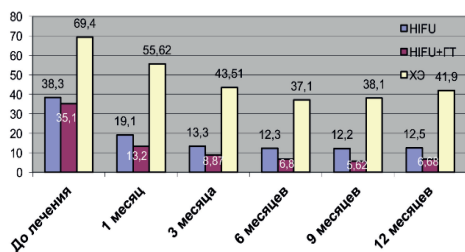


Рис. 2. Динамика объема ПЖ в различных группах после лечения

Анализ показателя объема ПЖ в группах показал, что значительное уменьшение объема ПЖ после лечения происходило во всех исследуемых группах. Максимальное снижение объема ПЖ наблюдалось в группе пациентов, перенесших NIFU в сочетании с гормональной терапией. При сравнении объема ПЖ в группах следует, что применение гормональной терапии в адъювантном режиме достоверно уменьшает объем ПЖ, в сравнении с группой пациентов, перенесших только NIFU-терапию. Сравнение влияния на объем ПЖ двух методов лечения локализованного РПЖ показало, значительное уменьшение объема ПЖ достигается с применением NIFU-терапии по сравнению методом ХЭ.

Уменьшение размеров ПЖ сопровождалось уменьшением выраженности инфравезикальной обструкции и уменьшением симптомов нарушения функции нижних мочевых путей (рис. 3, 4).

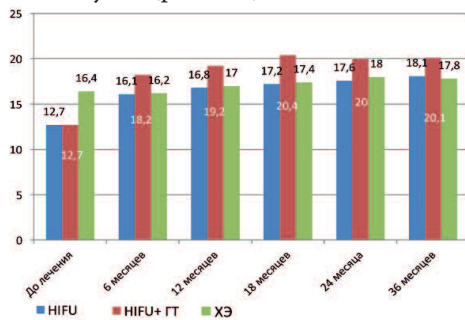


Рис. 3. Динамика максимальной скорости мочеиспускания в различных группах после лечения

По результатам проведения урофлоуметрии до лечения и в дальнейшем каждые 6 месяцев, отмечено, что показатель максимальной

скорости мочеиспускания ( $Q_{max}$ ) увеличивается во всех группах через 6 месяцев после лечения и сохраняется на всем протяжении периода наблюдения. Статистически значимое ( $p < 0,001$ ) увеличение показателя  $Q_{max}$  отмечено в группе NIFU+ГТ в сравнении с другими исследуемыми группами. Статистически значимых различий показателя  $Q_{max}$  в группах NIFU и ХЭ не выявлено. При оценке выраженности СНМП отмечено, что заметное улучшение симптоматики, сопровождающееся значимым снижением суммарного балла IPSS, происходит уже через 6 месяцев после лечения во всех исследуемых группах. Снижение суммарного балла IPSS до лечения и после лечения были достоверными во всех группах ( $p < 0,001$ ), наибольшее снижение этого показателя отмечено в группе больных, получавших антиандрогенную депривацию ( $p < 0,001$ ) и не было статистически достоверным ( $p = 0,101$ ) в группах NIFU и ХЭ после лечения.

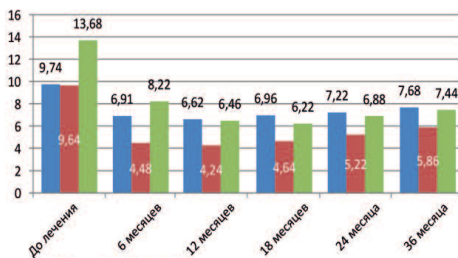


Рис. 4. Динамика суммы баллов IPSS в различных группах после лечения

При сравнении показателей безрецидивной выживаемости следует, что применение антиандрогенной депривации после NIFU – терапии, не влияет на вероятность рецидивирования в течение 1-го года и достоверно увеличивает безрецидивный период с 68 (в группе NIFU) до 88% (в группе NIFU в сочетании с антиандрогенной депривацией) в течение трех лет после NIFU-терапии.

Сравнительный анализ общей выживаемости в исследуемых группах показал высокую эффективность NIFU-терапии и химиоэмболизации в лечении локализованного РПЖ. Показатели однолетней об-

щей выживаемости в исследуемых группах были одинаковыми и составили 100%. Показатели трехлетней общей выживаемости оказались лучше в группе NIFU в сочетании гормональной терапией. При сравнении общей выживаемости в группах отмечено, что результат сравнения группы NIFU+ГТ и группы ХЭ был достоверным ( $p = 0,022$ ). Показатель достоверности в группах NIFU и NIFU+ГТ, составил 0,381. Показатель достоверности в группах NIFU и ХЭ, составил 0,089. Применение гормональной терапии после NIFU, достоверно улучшает результаты трехлетней безрецидивной выживаемости с 68 до 88%. Показатель достоверности в группах NIFU+ГТ (100%) по сравнению с группой ХЭ (82%).

Основными параметрами исследования микроциркуляции в ПЖ методом ЛДФ в нашей работе стали сл. показатели: статистически усредненный показатель микроциркуляции (ПМ); показатель, отражающий поток эритроцитов, среднее квадратичное отклонение (СКО); коэффициент вариации (КВ) ( $K_v = \sigma / M \times 100\%$ ) – соотношение между перфузией ткани и величиной ее изменчивости.

Показатели микроциркуляции в группах NIFU и NIFU+ГТ достоверно не отличались. Аналогичные показатели в группе ХЭ были достоверно выше, что связано с большим объемом ПЖ. При исследовании таких показателей микроциркуляции, как ПМ и СКО до лечения достоверно выявлена прямая корреляционная связь с объемом ПЖ. Чем больше объем ПЖ, тем выше данные показатели. Коэффициент корреляции ( $r$ ) в группе NIFU составил 0,80 для ПМ и 0,75 – для СКО. Аналогичный показатель в группе NIFU+ГТ составил 0,83 и 0,60. В группе ХЭ коэффициент корреляции для ПМ – 0,85 и СКО – 0,70.

При изучении показателя ПМ отмечено достоверное ( $p < 0,001$ ) снижение данного показателя уже

через 3 месяца после лечения во всех исследуемых группах. За весь период наблюдения данный показатель оставался стабильным. При сравнении показателя ПМ между группами получены следующие результаты: наименьшее значение ПМ наблюдалось в группе HIFU+ГТ; в группе ХЭ данный показатель был выше по сравнению с группами, перенесших HIFU (рис. 5).

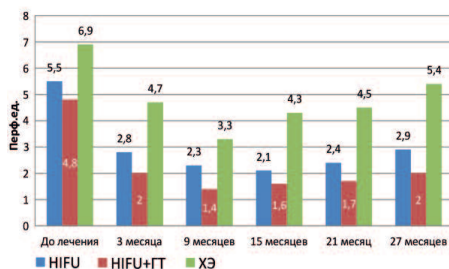


Рис. 5. Динамика показателя микроциркуляции в исследуемых группах после лечения

При изучении параметра СКО отмечено достоверное ( $p < 0,001$ ) снижение данного показателя уже через 3 месяца после лечения, во всех исследуемых группах. Наименьшее значение СКО наблюдалось в группе HIFU+ГТ (рис. 6).

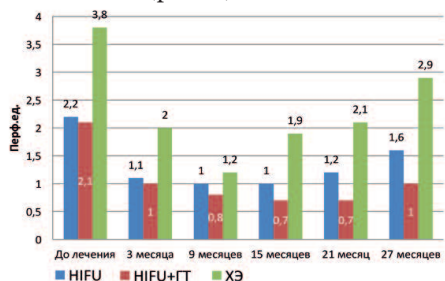


Рис. 6. Динамика среднеквадратичного отклонения в исследуемых группах после лечения

При изучении параметра КВ отмечено достоверное снижение данного показателя уже через 3 месяца после лечения, во всех исследуемых группах. В группах HIFU+ГТ и ХЭ показатель достоверности ( $p$ ) составил  $< 0,001$ , а в группе HIFU – 0,012. (рис. 7)

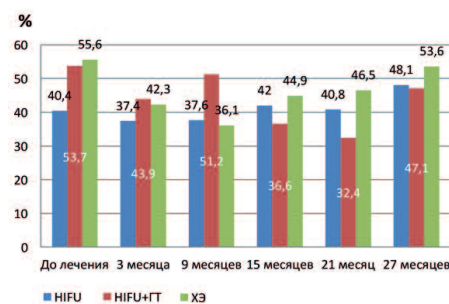


Рис. 7. Динамика коэффициента вариации в исследуемых группах после лечения

Исследование состояния микроциркуляции в ПЖ у больных с локализованным РПЖ продемонстрировало наличие характерных изменений. Применение HIFU-терапии и рентгенэндоваскулярной химиоэмболизации достоверно уменьшает микрокровоток в ПЖ, что является критерием эффективности лечения. Применение гормональной терапии в адъювантном режиме после HIFU достоверно уменьшает показатели микроциркуляции по сравнению с HIFU- терапией.

При исследовании микроциркуляции в ПЖ после HIFU-терапии, отмечена прямая корреляционная связь увеличения основных параметров микроциркуляции с рецидивом заболевания.

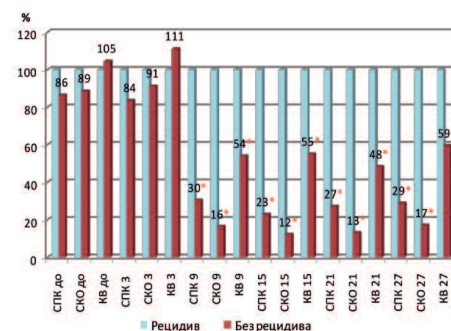
Так как зависимая переменная атрибутивная (принадлежность к подгруппе с рецидивом или без него), то корреляцию между ней и независимыми количественными переменными (показатели микроциркуляции) можно отразить только путем проверки значимости различий между подгруппами. Такую «корреляцию» лучше называть просто зависимостью, так как собственно коэффициент корреляции здесь не рассчитывается. Так как разные показатели микроциркуляции имеют различную размерность, то масштабы их графического представления в абсолютных единицах по вертикальной оси тоже будут различаться. Поэтому все показатели были нормированы в процентах – все их значения были сведены к процентной шкале. За 100% были приняты средние значения показателей микроциркуляции в подгруппах с рецидивами, а относительно них были рассчитаны средние значения в процентах для подгрупп без рецидивов.

Зависимость развития рецидивов после HIFU от показателей микроциркуляции в ПЖ отображена на рисунках 8 и 9.

Как следует из рисунков, в группах пациентов, перенесших HIFU, прослеживается четкая закономерность развития рецидива. В

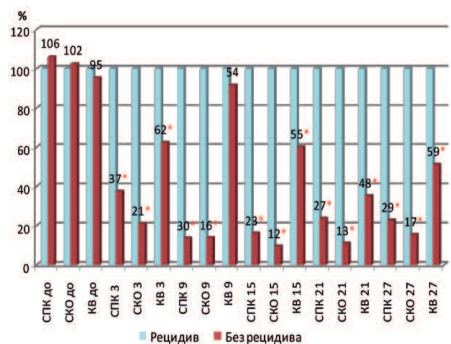
подгруппе пациентов с рецидивами показатели микроциркуляции после лечения не изменялись как в группе HIFU, так и в группе HIFU+ГТ.

Одним из методов, используемых нами, для оценки состояния кровообращения в предстательной железе являлся метод цветового доплеровского картирования при проведении трансректального ультразвукового исследования, при котором проводилось определение количественных характеристик доплеровского спектра.



\* статистически значимые различия ( $p < 0,05$ ) между подгруппами с рецидивами и без рецидивов

Рис. 8. Зависимость показателей микроциркуляции от развития рецидива в группе HIFU



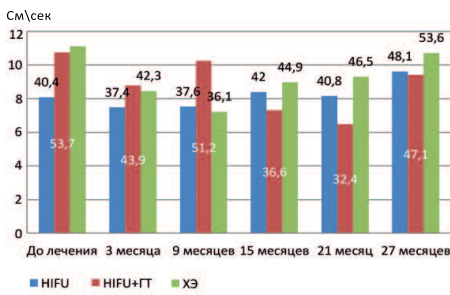
\* статистически значимые различия ( $p < 0,05$ ) между подгруппами с рецидивами и без рецидивов

Рис. 9. Зависимость показателей микроциркуляции от развития рецидива в группе HIFU+ГТ

Исследование пиковой линейной скорости (ПЛС), т.е. наибольшей линейной скоростью движения крови в сосуде в момент систолы, показало, что данный показатель достоверно уменьшается через 3 месяца после лечения во всех группах ( $p < 0,001$ ). При последующем наблюдении данный показатель остается относительно стабильным во всех исследуемых группах. При сравнении ПЛС отмечено, что наименьшее значениеданного показателя



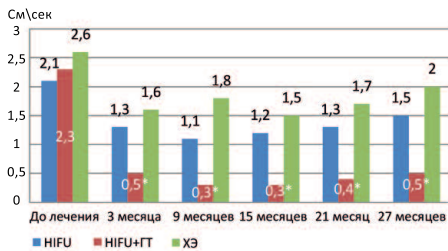
наблюдалось в группе HIFU+ГТ (рис. 10).



\* различия между группой HIFU+ ГТ и группами HIFU и ХЭ достоверны при  $p < 0,001$

Рис. 10. Динамика пиковой линейной скорости в группах

Исследование средней линейной скорости (СЛС) показало, что данный показатель достоверно уменьшается через 3 месяца после лечения во всех группах ( $p < 0,001$ ) (рис. 11)



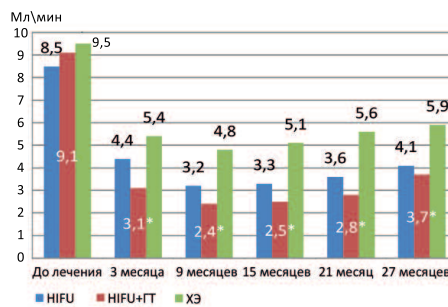
\* различия между группой HIFU+ ГТ и группами HIFU и ХЭ достоверны при  $p < 0,001$

Рис. 11. Динамика средней линейной скорости в группах

При последующем наблюдении данный показатель остается относительно стабильным во всех исследуемых группах. При сравнении СЛС в исследуемых группах отмечено, что наименьшее значение данного показателя наблюдалось в группе HIFU+ГТ.

Исследование показателя объемной скорости кровотока (ОСК), который характеризует количество крови, проходящее через попереч-

ное сечение сосуда за 1 минуту, показало, что данный показатель достоверно уменьшается через 3 месяца после лечения во всех группах ( $p < 0,001$ ). При последующем наблюдении данный показатель остается относительно стабильным во всех исследуемых группах. При сравнении ОСК в исследуемых группах отмечено, что наименьшее значение данного показателя наблюдалось в группе HIFU+ГТ (рис. 12).



\* различия между группой HIFU+ ГТ и группами HIFU и ХЭ достоверны при  $p < 0,001$

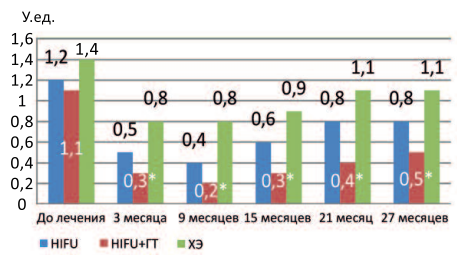
Рис. 12. Динамика объемной скорости кровотока в группах

Пульсовой индекс (ПИ) и индекс резистентности (ИР) так же достоверно уменьшается через 3 месяца после лечения во всех группах ( $p < 0,001$ ). При последующем наблюдении данный показатель остается относительно стабильным во всех исследуемых группах. При сравнении ПИ отмечено, что наименьшее значение данного показателя наблюдалось в группе HIFU+ГТ (рис. 13,14).

Применение HIFU-терапии и ХЭ, достоверно снижает показатель объемной плотности сосудистого сплетения во всех исследуемых группах после лечения ( $p < 0,05$ ) (табл. 1).

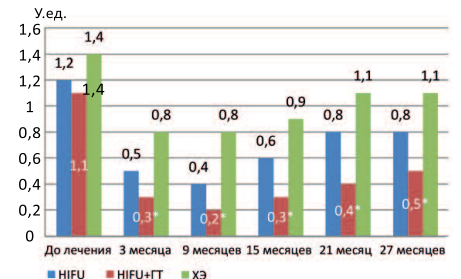
Таблица 1. Динамика объемной плотности сосудистого сплетения в группах

	3 месяца	9 месяцев	15 месяцев	21 месяцев	27 месяцев	$p$
HIFU(1)	0,35±0,17 (периферия) 0 (центр)	0,44±0,17 (периферия) 0 (центр)	0,48±0,12 (периферия) 0,1±0,03 (центр)	0,89±0,18 (периферия) 0,1±0,06 (центр)	0,92±0,17 (периферия) 0,1±0,07 (центр)	$p_{1-2} < 0,05$
HIFU+ГТ(2)	0,14±0,07 (периферия) 0 (центр)	0,16±0,09 (периферия) 0 (центр)	0,21±0,11 (периферия) 0 (центр)	0,24±0,06 (периферия) 0 (центр)	0,44±0,17 (периферия) 0 (центр)	$p_{2-3} < 0,001$
ХЭ(3)	1,22±0,13 (периферия) 0,2±0,03 (центр)	1,84±0,12 (периферия) 0,3±0,05 (центр)	1,88±0,17 (периферия) 0,3±0,07 (центр)	1,99±0,18 (периферия) 0,3±0,03 (центр)	2,1±0,07 (периферия) 0,4±0,09 (центр)	$p_{1-2} < 0,05$



\* - различия между группой HIFU+ ГТ и группами HIFU и ХЭ достоверны при  $p < 0,001$

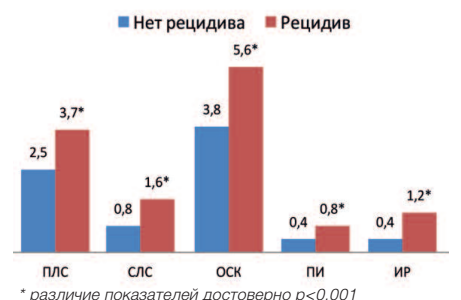
Рис. 13. Динамика пульсового индекса в группах



\* - различия между группой HIFU+ ГТ и группами HIFU и ХЭ достоверны при  $p < 0,001$

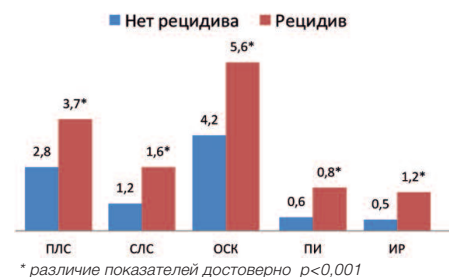
Рис. 14. Динамика индекса резистентности в группах

Проведение статистического анализа показателей ЦДК после лечения в группах пациентов, перенесших HIFU-терапию, подтвердило наличие корреляционной зависимости увеличения показателей ЦДК от развития рецидива заболевания. Коэффициент корреляции в этом случае равен  $r = 0,89$  ( $p < 0,001$ ). Сравнение показателей ЦДК после HIFU-терапии у пациентов с рецидивом заболевания и пациентов без рецидива, представлено на рисунках 15 и 16.



\* различие показателей достоверно  $p < 0,001$

Рис. 15. Показатели ЦДК через 3 месяца после HIFU



\* различие показателей достоверно  $p < 0,001$

Рис. 16. Показатели ЦДК через 12 месяцев после HIFU

Наше исследование демонстрирует, что улучшение микроциркуляции в ПЖ сопряжено с высоким риском рецидивирования. Как следует из рисунков 15 и 16, пациенты, у которых через 1 год выявлен рецидив, имели увеличение показателей ЦДК уже через 3 месяца после лечения. В дальнейшем данные показатели прогрессивно увеличивались.

При проведении лечения локализованного РПЖ методом HIFU-терапии и HIFU с последующим назначением андрогенной депривации нами оценивался профиль безопасности как во время самой процедуры HIFU, так и на всем протяжении наблюдения. Нами выполнена оценка качества лечения у 108 пациента с РПЖ, которым выполнена HIFU-терапия. Осложнений и нежелательных реакций во время самой процедуры HIFU мы не наблюдали.

Осложнения, связанные с HIFU-терапией представлены в таблице 2.

При анализе осложнений в I и II группах отмечено отсутствие различий в развитии ранних осложнений и достоверное снижение частоты стриктур уретры при назначении адъювантной андрогенной депривации, которые мы наблюдали

в сроки от 3 до 6 месяцев. Так же следует отметить, что в группе получавших гормональную терапию, прогрессивно увеличивалась частота эректильной дисфункции (ЭД) в сроки от 1 до 6 месяцев.

Известно, что при правильном соблюдении выполнения методики химиоэмболизации и использования микрокатетеров для суперселективной катетеризации побочные явления и осложнения возникают редко. Как правило, они связаны с частичным некрозом опухоли и ишемическими изменениями в соседних органах, кровоснабжающихся от артерий, подвергавшихся эмболизации. При этом, чем меньше диаметр частиц, использованных для эмболизации, тем большее число осложнений следует ожидать. Постэмболизационный синдром, включающий в себя боль внизу живота, повышение температуры тела и симптомы интоксикации, продолжается, как правило, не более 2-3 суток. Большинство наших больных в послеоперационном периоде отмечали боль внизу живота и промежности различной интенсивности, некоторые – повышение температуры, тошноту и рвоту, которые купировались, как правило, в течение

первых суток при соответствующем лечении. Инфекционных осложнений, связанных с проникновением микроорганизмов в очаг некроза, не наблюдалось. Мы наблюдали одно ишемическое осложнение, связанное с недостаточным кровоснабжением соседних органов. А именно, ишемиию и частичный некроз головки полового члена. Осложнения после проведения ХЭ у больных РПЖ, представлены в таблице 3.

Все осложнения, которые мы наблюдали после проведения химиоэмболизации, развивались в первые сутки после процедуры и их длительность не превышала 7-14 дней.

## ОБСУЖДЕНИЕ

Пациенты с локализованным РПЖ не подлежащие по тем или иным причинам радикальному хирургическому лечению надеются на качественное и эффективное лечение. В последнее время все больше внимание уделяется фокальным методам лечения РПЖ. Одним из методов фокальной терапии, обеспечивающим радикальность лечения и минимальное количество осложнений является высокоинтенсивная сфокусированная ультразвуковая абляция – HIFU. В нашем исследовании показано улучшение результатов лечения пациентов с локализованным РПЖ, перенесших HIFU – терапию, с помощью назначения андрогенной депривации в адъювантном режиме. Проведенное исследование показало, что применение андрогенной депривации в течение 6 месяцев после HIFU, позволяет достичь наибольшего снижения уровня ПСА и положительно влияет на симптомы заболевания. Комбинированное применение HIFU и ГТ существенно снижает клинические проявления болезни и улучшает качество жизни пациентов с РПЖ пролеченных методом HIFU – терапии, снижая выраженность инфравезикальной обструкции (по данным урофлоуметрии и оценке

Таблица 2. Осложнения HIFU-терапии в I и II группах

Осложнение	HIFU		HIFU+ГТ	
	Абс.	%	Абс.	%
Задержка мочи	11	16,6	7	<b>16,6</b>
Воспаление ВМП	5	7,5	3	<b>7,1</b>
Воспаление НМП	14	21,2	10	<b>23,8</b>
Орхоэпидидимит	3	4,5	4	<b>9,5</b>
Недержание I ст.	11	16,6	7	<b>16,6</b>
Недержание II ст.	4	6,0	2	<b>4,7</b>
Стриктура уретры	14*	21,2	3*	<b>7,1</b>
ЭД	<b>24#</b>	<b>36,3</b>	<b>22#</b>	<b>52,3</b>

\* результаты сравнения достоверны ( $p < 0,05$ ), # - оценка эректильной функции через 1 месяц после HIFU

Таблица 3. Осложнения у пациентов с РПЖ после проведения ХЭ

Осложнение	Абс.	%
Болевой синдром	18	48,6
Гипертермия	8	21,6
Лейкоцитоз, ускорение СОЭ	6	16,2
Гематома в области пункции бедренной артерии	2	5,4
Тошнота и рвота	5	13,5
Нарушение кровоснабжения соседних органов	1	2,7



по шкале IPSS), способствует уменьшению объема ПЖ по сравнению с пациентами, перенесших только HIFU.

Возникновение методики химиоэмболизации было бы невозможно без использования всей совокупности научных и клинических исследований, проводившихся учеными на протяжении столетий в области других методик. По сути химиоэмболизация в ее современном виде возникла на основе опыта внутрисосудистых исследований, интервенционной радиологии, системной химиотерапии и эмболотерапии.

Разработка метода внутриартериальной регионарной химиотерапии проводилась еще в 70-е годы XX столетия [21]. Показаниями к ней стали считать наличие, местно-распространенных опухолей, рецидивов в зоне первичной опухоли или регионарных лимфатических узлах, а также единичные отдаленные метастазы, выявленные после хирургического лечения.

Популярность метода ХЭ обусловливается малой травматичностью, а также низкой частотой осложнений. Однако для получения максимального эффекта от химиоэмболизации необходимо учитывать такие показатели как тип опухоли, ее происхождение, локализацию, чувствительность пораженной ткани к химиопрепаратам, а также тип и количество эмболизирующего носителя препарата.

Химиоэмболизация при РПЖ является довольно новым и эффективным методом лечения, расширяющими возможности медицинской помощи различным группам пациентов. Опыт химиоэмболизации при РПЖ показал эффективность и безопасность ее применения у пациентов, не подлежащих радикальному лечению.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Применение малоинвазивных методов лечения локализованного РПЖ, таких как HIFU-терапия и химиоэмболизация, имеют высокие показатели как безрецидивной, так и общей выживаемости. Так, однолетняя безрецидивная выживаемость составила 95% в группе HIFU и 93% в группе HIFU+ГТ; трехлетняя безрецидивная выживаемость составила 68% в группе HIFU и 88% в группе HIFU+ГТ. Общая выживаемость в течение первого года после лечения составила 100% во всех исследуемых группах. Трехлетняя общая выживаемость составила 82% в группе ХЭ; 100% – в группе HIFU + ГТ и 97% – в группе HIFU.

Использование гормональной терапии после HIFU, достоверно улучшает результаты трехлетней безрецидивной выживаемости с 68 до 88%. Показатель общей трехлетней выживаемости был достоверно выше в группе HIFU+ГТ по сравнению с группой ХЭ. Оптимизация

метода HIFU-терапии путем добавления в программу лечения адъювантного курса андрогенной депривации позволяет улучшить онкологические и функциональные результаты лечения РПЖ.

Метод рентгенэндоваскулярной химиоэмболизации в лечении локализованного РПЖ позволяет достоверно снизить уровень ПСА с  $11,1 \pm 1,0$  (до лечения) до  $5,42 \pm 0,24$  (через 12 месяцев); значительно уменьшить объем ПЖ с  $69,4 \pm 2,3$  до  $41,1 \pm 1,2$ ; улучшить функциональные результаты за счет значимого увеличения максимальной скорости мочеиспускания с  $12,2 \pm 0,3$  до  $19,8 \pm 0,4$  и снижением суммарного балла IPSS с  $13,68 \pm 0,81$  до  $4,02 \pm 0,1$ . Онкологическая выживаемость при использовании данного метода составила 100% в течение первого года и 82% – в течение трех лет.

Применение HIFU-терапии и рентгенэндоваскулярной химиоэмболизации достоверно уменьшает микрокровооток в ПЖ, что является критерием эффективности лечения. Применение гормональной терапии после HIFU в адъювантном режиме достоверно уменьшает показатели микроциркуляции, по сравнению с HIFU-терапией. При исследовании микроциркуляции в ПЖ с помощью ЛДФ и ЦДК, после HIFU-терапии отмечена прямая корреляционная связь увеличения основных параметров микроциркуляции с возникновением рецидива заболевания. ■

**Ключевые слова:** рак предстательной железы, HIFU - терапия, суперселективная рентгенэндоваскулярная эмболизация, химиоэмболизация, андрогенная депривация.

**Key words:** prostate cancer, HIFU – therapy, superselective X-ray endovascular embolization, chemoembolization, androgen deprivation therapy.

### Резюме:

*Цель исследования:* улучшить результаты лечения локализованного РПЖ у пациентов, которым не показаны радикальные методы.

*Материалы и методы:* работа основана на анализе данных лечения 145 пациентов с локализованным РПЖ, которым проведены малоинвазивные методы лечения. Все пациенты были разделены на 3 группы, согласно проведенному методу лечения. I группа: n – 66 (45,5%) пациента с локализованным РПЖ, которым проведена HIFU-терапия. II группа: n – 42 (28,9%) пациента локализованным РПЖ, которым проведена HIFU-терапия с последующим (адъювантным) назначением гормональной терапии в режиме максимальной андрогенной блокады в течении 6-ти месяцев. III группа: n – 37 (25,5%) пациента с локализованным РПЖ, ко-

### Summary:

#### Alternative methods of treatment of localized prostate cancer

A.I. Neymark, M.A. Tachalov, B.A. Neymark, E.V. Gameeva, V.P. Levin

*The aim of the study was to improve the outcomes of treatment of localized prostate cancer (PC) in patients with contraindications for radical methods.*

*Materials and methods.* The study was based on the data obtained from treating 145 patients with localized PC, who underwent low-invasive methods of treatment. All patients were divided into three groups, according to the method of treatment. Patients from the first group (n = 66, 45.5%) had localized PC and underwent HIFU-therapy. Patients with localized PC from the second group (n = 42, 28.9%) underwent HIFU-therapy with the

торым проведена суперселективная рентгенэндоваскулярная химиоэмболизация.

**Результаты:** однолетняя безрецидивная выживаемость составила: 95% в группе HIFU и 93% в группе HIFU + ГТ; трехлетняя безрецидивная выживаемость составила: 68% в группе HIFU и 88% в группе HIFU + ГТ. Общая выживаемость в течение первого года после лечения составила 100% во всех исследуемых группах. Трехлетняя общая выживаемость составила: 82% в группе ХЭ; 100% в группе HIFU + ГТ и 97% в группе HIFU.

При сравнительном анализе показателей уровня ПСА в группах отмечается, что данный показатель достоверно ниже в группах пациентов, получивших HIFU терапию (1 и 2 группы), в сравнении с группой пациентов получивших ХЭ.

Максимальное снижение объема ПЖ наблюдалось в группе пациентов, перенесших HIFU в сочетании с гормональной терапией. Тенденция увеличения объема ПЖ отмечена в группе ХЭ при сроке наблюдения более 24 месяцев.

**Заключение.** Применение методов HIFU-терапии и химиоэмболизации при локализованном РПЖ показало хорошую эффективность и безопасность у пациентов, не подлежащих традиционным методам лечения.

*Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.*

subsequent hormone therapy (HT) in the conditions of maximum androgen blockade during six months. Patients from the third group (n = 37, 25.5%) had localized PC and received superselective X-ray endovascular chemoembolization (CE).

**Results.** One-year relapse-free survival rate was 95% in the HIFU group and 93% in the HIFU+HT group. Three-year relapse-free survival rate was 68% in the HIFU group and 88% in the HIFU+HT group. General one-year survival rate was 100% in all groups. General three-year survival rate was 82% in the CE group, 100% in the HIFU+HT group and 97% in the HIFU group.

Comparative analysis of PSA level revealed that it was significantly lower in those patients who have been receiving HIFU therapy (I and II groups), in comparison with those receiving CE.

The greatest decrease in the volume of the prostate was observed in patients after HIFU combined with hormone therapy. The tendency towards the increase in the prostate volume was observed in the CE group, with the duration of the monitoring more than 24 months.

**Conclusion.** The application of HIFU-therapy and chemoembolization for treating localized prostate cancer has demonstrated a good efficiency and safety in case of patients with contraindications for radical methods.

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

## ЛИТЕРАТУРА

- Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В., 2014. Состояние онкологической помощи населению России в 2013 году. М., 2014. С. 18
- Bolla M, Collette L, Blank L, Warde P, Dubois JB, Mirimanoff RO, et al. Long-term results with immediate androgen suppression and external irradiation in patients with locally advanced prostate cancer (an EORTC study): a phase III randomised trial. *Lancet* 2002;360(9327):103-6.
- Beerlage HP, van Leenders GJ, Oosterhof GO, Witjes JA, Ruijter ET, van de Kaa CA, et al. High-intensity focused ultrasound followed after one to two weeks by radical retropubic prostatectomy: Results of a prospective study / H.P. *Prostate* 1999;39(1):41-46.
- Chaussy C, Thuroff S, Zimmermann R. Localized prostate cancer treated by transrectal high intensity focused ultrasound (HIFU). Outcome of 150 patients after 3 years. *J Urol* 1999;161:331.
- Chaussy C, Thuroff S. The status of high-intensity focused ultrasound in the treatment of localized prostate cancer and the impact of a combined resection. *Curr Urol Rep* 2003;4(3):248-252.
- Poissonnier L, Chapelon JY, Rouvière O, Curiel L, Bouvier R, Martin X, Dubernard JM, et al. Control of prostate cancer by transrectal HIFU in 227 patients. *Eur Urol* 2007;51(2):381-387. doi 10.1016/j.euro.2006.04.012.
- Фомкин Р.Н., Воронина Е.С., Попков В.М., Маслякова Г.Н., Блюмберг Б.И. Трехлетние результаты лечения локализованного рака простаты высокоинтенсивным сфокусированным. *Урология* 2014;(1):37-43.
- Ganzer R, Fritsche HM, Brandtner A, Bründl J, Koch D, Wieland WF, et al. Fourteen-year oncological and functional outcomes of high-intensity focused ultrasound in localized prostate. *BJU Int* 2013;112(3):322-329. doi: 10.1111/j.1464-410X.2012.11715.x.
- Crouzet S, Chapelon JY, Rouvière O, Mege-Lechevallier F, Colombel M, Tonoli-Catez H, et al. Whole-gland ablation of localized prostate cancer with high-intensity focused ultrasound: oncologic outcomes and morbidity in 1002 patients. *Eur Urol* 2014;65(5):907-914. doi: 10.1016/j.euro.2013.04.039.
- Лумпов И.С., Амосов А.В., Крупинов Г.Е., Безруков Е.А., Обухов А.А., Воробьев А.А. Фокальное лечение больных раком предстательной железы сфокусированным высокоинтенсивным ультразвуком (HIFU). *Медицинский вестник Башкортостана* 2015;10(3):157-159.
- Яковец Е.А., Неймарк А.И., Карпенко А.А., Яковец Я.В. Эмболизация артерий предстательной железы в лечении больных аденомой предстательной железы с высоким хирургическим. *Андрология и генитальная хирургия* 2010;(1):38-43.
- Carnevale FC, Motta Leal Filho JM, Antunes AA, Cerri LM, Baroni RH, Marcelino AZ, et al. Quality of life and symptoms relief support prostatic artery embolization for patients with acute urinary retention due to benign prostatic hyperplasia. *JVIR* 2012;23(3):4. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jvir.2011.12.036>
- Pisco JM, Rio Tinto H, Campos Pinheiro L, Bilhim T, Duarte M, Fernandes L, et al. Embolisation of prostatic arteries as treatment of moderate to severe lower urinary symptoms (LUTS) secondary to benign hyperplasia: results of short- and mid-term follow-up. *Eur Radiol* 2013;23(9):2573-2574. doi: 10.1007/s00330-012-2714-9.
- Sato K, Kato T. Arterial chemoembolization using microencapsulated anticancer drugs. *Gan To Kagaku Ryoho* 1990;17(6):1105-1110.
- Гранов А.М. Центральный научно-исследовательский рентгено радиологический институт Минздрава России сегодня. Приоритетные направления научных исследований. Новые технологии в медицинской радиологии: материалы научной конференции. СПб., 2001. С. 12-14.
- Маковецкая К.Н., Сиротинкин Н.В., Карелин М.И., Гранов А.М. Патент 2073529. Российская Федерация, МПК А61L31/00. Композиция для эмболизации кровеносных сосудов /заявл. 19.05.95; опубл. 20.02.97. URL: <http://www.freepatent.ru/patents/2073529>.
- Анисимов В.Н., Карелин М.И., Таразов П.Г. Применение рентгеноэндоваскулярных вмешательств при лечении рака мочевого пузыря. *Вестник рентгенологии* 1994;(1):43-45.
- Карелин М.И. Эндоваскулярная хирургия при кровотокащем раке мочевого пузыря: автореф. дис. ...к.м.н. СПб., 1992. 25 с.
- Суворова Ю.В., Таразов П.Г. Артериальная эмболизация при опухолях матки и мочевого пузыря, осложненных кровотечением. *Паллиативная медицина и реабилитация* 1999;(2):79-80.
- Yu L, Tan GS, Xiang XH, Guo WB, Li HP, Huang YH, et al. Comparison of uterine artery chemoembolization and internal iliac arterial infusion chemotherapy for the combining treatment for women with locally advanced cervical cancer. *Ai Zheng* 2009;28(4):402-407.
- Гаспарян С.А., Островерхов Г.Е., Трапезников Н.Н. Региональная длительная внутривенная химиотерапия злокачественных опухолей. М.: Медицина, 1979. 208 с.

## REFERENCES (1, 7, 10, 11, 15-19, 21)

- Kaprin A.D., Starinskij V.V., Petrova G.V., 2014. Sostoyaniye onkologicheskoy pomoschi naseleniyu Rossii v 2013 godu. [The state of oncological care for the population of Russia in 2013]. М., 2014. P. 18. (In Russian).
- Fomkin R.N., Voronina E.S., Popkov V.M., Maslyakova G.N., Blyumberg B.I. Trehletnie rezultaty lecheniya lokalizovannogo raka prostaty vysokointensivnyim sfokusirovannyim. [Three-year results of the treatment of localized prostate cancer using high-intensity focused ultrasound]. *Urologiya* 2014;(1):37-43. (In Russian).
- Lumpov I.S., Amosov A.V., Krupinov G.E., Bezrukov E.A., Obuhov A.A., Vorobev A.A. Fokalnnoe lechenie bolnyh rakom predstatelnoy zhelezuy sfokusirovannyim vysokointensivnyim ultrazvukom (HIFU). [Focal high-intensity focus ultrasound (HIFU) treatment of patients with prostate cancer]. *Meditinskij vestnik Bashkortostana* 2015;10(3):157-159. (In Russian).
- Yakovets E.A., Neymark A.I., Karpenko A.A., Yakovets Ya.V. Embolizatsiya arteriy predstatelnoy zhelezuy v lechenii bolnyh adenomoy predstatelnoy zhelezuy s vysokim hirurgicheskim. [Embolization prostatic artery in the treatment of the BPH patients with the high surgical risk]. *Andrologiya i genitalnaya hirurgiya* 2010;(1):38-43. (In Russian).
- Granov A.M. Tsentralnyy nauchno-issledovatel'skiy rentgenoradiologicheskij institut Minzdrava Rossii segodnya. Prioritetnyye napravleniya nauchnyh issledovaniy. Novyye tehnologii v meditsinskoy radiologii: materialy nauchnoy konferentsii. Spb., 2001. P. 12-14. (In Russian).
- Makovetskaya K.N., Sirotkin N.V., Karelin M.I., Granov A.M. Patent 2073529. Rossiyskaya Federatsiya, MPK A61L31/00. Kompozitsiya dlya embolizatsii krovenosnyh sosudov /zayavl. 19.05.95; opubl. 20.02.97. Available from: <http://www.freepatent.ru/patents/2073529>. (In Russian).
- Anisimov V.N., Karelin M.I., Tarazov P.G. Primeneniye rentgenoendovaskulyarnykh vmeshatelstv pri lechenii raka mochevogo puzyrira. [The use of X-ray endovascular interventions in the treatment of bladder cancer]. *Vestnik. rentgenologii* 1994;(1):43-45. (In Russian).
- Karelin M.I. Endovaskulyarnaya hirurgiya pri krvotochaschem rake mochevogo puzyrira: [Endovascular surgery for bleeding bladder cancer]. *Cand. med. nauk [Thesis]. Spb., 1992, 25 p. (In Russian).*
- Suvorova Yu.V., Tarazov P.G. Arterialnaya embolizatsiya pri opuholyah matki i mochevogo puzyrira, oslozhnennykh krvotocheniem. [Arterial embolization in uterine and bladder tumors complicated by hemorrhage]. *Palliativnaya meditsina i reabilitatsiya* 1999;(2):79-80. (In Russian).
- Gasparyan S.A., Ostroverhov G.E., Trapeznikov N.N. Regionalnaya dlitelnaya vnuriarterialnaya himioterapiya zlokachestvennyh opuholey. М.: Meditsina, 1979. 208 p. (In Russian).



# Ретроградный и антеградный доступ при комбинированном эндоскопическом лечении камней проксимального отдела мочеточника

И.А. Абоян<sup>1</sup>, К.А. Ширанов<sup>1</sup>, С.М. Пакус<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Муниципальное бюджетное учреждение здравоохранения «Клинико-диагностический центр «Здоровье» города Ростова-на-Дону»

## Сведения об авторах:

Абоян И.А. – д.м.н., профессор, главный врач МБУЗ КДЦ «Здоровье», e-mail: aboyan@center-zdorovie.ru

Aboyan I.A. – Dr. Sc., professor, Chief Physician of the MBUZ KDC «Zdorovie», e-mail: aboyan@center-zdorovie.ru

Ширанов К.А. – врач-уролог хирургического отделения №1, МБУЗ КДЦ «Здоровье», e-mail: urologgg@mail.ru

Shiranov K.A. – urologist of surgical department No.1, MBUZ KDC «Zdorovie», e-mail: urologgg@mail.ru

Пакус С.М. – к.м.н., врач-уролог отделения рентген-хирургических методов диагностики и лечения №2, МБУЗ КДЦ «Здоровье»

Pakus S.M. – PhD, urologist of the department of X-ray-surgical methods of diagnosis and treatment No. 2, MBUZ KDC «Zdorovie»

**Х**ирургическое лечение конкрементов верхней трети мочеточника является актуальной проблемой современной урологии. Следует отметить, что в течение последних 20 лет стали более острыми противоречия в подходах к лечению данного заболевания. Они связаны, с одной стороны, с постоянным совершенствованием оборудования, а с другой – с наличием различных методов лечения конкрементов указанной локализации и отсутствием алгоритмов для выбора тактики лечения у конкретного больного. Особенно актуальной данная проблема является у пациентов с так называемыми «сложными» конкрементами проксимального отдела мочеточника. В литературе представлено пять основных методов лечения камней данной локализации, таких как ретроградная уретеролитотрипсия, дистанционная ударно-волновая литотрипсия, антеградная уретеролитотрипсия, лапароскопическая и открытая уретеролитотомия [1]. Различными авторами описаны способы повышения эффективности лечения, включая использование современного лазерного оборудования для литотрипсии, применение устройств, предотвращающих ретропульсию фрагментов конкремента и другие. Основная дилемма

связана с тем, что наиболее высокую эффективность имеют инвазивные методы лечения камней мочеточника [2]. Данный факт послужил основой для поиска альтернативных методик, которые сочетали бы в себе низкую инвазивность ретроградного доступа к проксимальному отделу мочеточника с сопоставимой эффективностью. На сегодняшний день наиболее эффективным методом эндоскопического лечения камней проксимального отдела мочеточника является контактная уретеролитотрипсия с использованием гибкого уретерореноскопа [3]. Согласно рекомендациям Американской Урологической Ассоциации при применении ретроградного доступа в лечении камней проксимального отдела мочеточника в арсенале хирурга должен быть гибкий уретерореноскоп [3]. Использование данного инструмента в комбинации с ригидным уретерореноскопом позволяет получить высокую эффективность лечения при низкой частоте осложнений [4-6]. Кроме того, «гибкий» эндоскоп облегчает выполнение антеградной уретеролитотрипсии [7,8]. В современной научной литературе недостаточно освещена техника хирургического вмешательства при крупных камнях проксимального отдела мочеточника, в том числе, в осложненных случаях.

Целью нашей работы явилось определение особенностей хирургической техники при использовании гибкого уретерореноскопа в лечении камней проксимального отдела мочеточника.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

С января 2014г. по сентябрь 2017г. в хирургическом и урологическом отделении КДЦ «Здоровье» проводилось лечение 96 пациентов с камнями верхней трети мочеточника. Из них в 23 случаях при использовании комбинированного с ригидными эндоскопами лечения был применен гибкий уретерореноскоп Karl Storz Flex Xc. Пациенты были разделены на группы ретроградного доступа (n = 69) и антеградного доступа (n = 27).

При эндоскопическом лечении конкрементов проксимального отдела мочеточника с помощью ретроградного доступа использовался полуригидный уретероскоп Karl Storz 8Ch, при антеградном доступе – мининефроскоп Karl Storz 16 Ch, кожух 16,5 Ch. При комбинированном эндоскопическом лечении наряду с ригидными эндоскопами был использован гибкий уретерореноскоп Karl Storz Flex Xc. Для проведения литотрипсии использовался гольмиевый лазер Auriga XL, с диаметром лазерного

волокна 350 мкн для ригидной и 230 мкн для гибкой оптики.

*Техника проведения антеградной уретеролитотрипсии.*

Антеградная уретеролитотрипсия проводится под спинальной анестезией или эндотрахеальным наркозом в литотомическом положении пациента. После катетеризации мочеоточника больной переводится в положение «на животе» с валиками, подложенными на уровне груди и поясничной области.

Пункция полостной системы почки выполняется под комбинированным ультразвуковым и флюороскопическим наведением. Предпочтительной для пункции является задняя чашечка среднего или нижнего сегмента почки. После пункции производится установка в полостную систему почки струны-проводника с последующим постепенным расширением нефростомического хода и установкой наружного тубуса нефроскопа 16,5 Ch. Во время дилатации устанавливается гидрофильный проводник, являющийся «страховым».

Выполняется обзорная пиелоскопия мининефроскопом Karl Storz, осмотр зоны лоханочно-мочеточникового сегмента, верхней трети мочеоточника до конкремента. В случаях, когда с помощью ригидного нефроскопа хирургу не удастся достигнуть камня, проводится гидрофильная струна-проводник, нефроскоп удаляется вместе с наружным тубусом. По струне-проводнику устанавливается мочеточниковый кожух 12/14 Ch (RocaMed Germany), чтобы не допустить повреждения гибкого инструмента о край тубуса.

После визуализации камня выполняется стандартная литотрипсия с использованием гольмиевого лазера «Auriga XL». Режимы дробления зависят от плотности и размера конкремента. Как правило, при плотных камнях устанавливается высокая энергия и низкая частота импульсов, что позволяет получить относительно крупные фрагменты,

которые удаляются с помощью экс-трактора. На данном этапе оперативного вмешательства возможна миграция фрагментов камня, однако в большинстве случаев эндоскоп можно провести до интрамурального отдела мочеоточника, убедившись в перемещении камней в мочево-вой пузырь.

*Техника проведения ретроградной уретеролитотрипсии.*

Ретроградная уретероскопия проводится с помощью полуригидного уретероскопа Karl Storz 9Ch под эндотрахеальным наркозом. На начальном этапе оперативного вмешательства в устье мочеоточника вводится гидрофильная струна-проводник, далее через рабочий канал уретероскопа устанавливается второй проводник с политетрафторэтиленовым (PTFE) покрытием. Жесткий сердечник струны в сочетании с гидрофильным концом длиной 3-7 см является, по нашему мнению, оптимальным для выполнения уретероскопии при камнях проксимального отдела мочеоточника. После проведения уретероскопа до уровня камня важно оценить состояние слизистой оболочки мочеоточника в данной зоне. В случае выраженных грануляций, что наблюдается при «вколоченных» камнях, выполнение контактной ретроградной уретеролитотрипсии крайне затруднительно. Для фрагментации камня нами использовался лазерный аппарат Auriga XL. Литотрипсия проводилась в режиме «stone grasp» с удалением фрагментов камня.

После завершения литотрипсии выполнялась ретроградная уретеропиелография для исключения перфорации мочеоточника. Во всех случаях в конце операции устанавливался мочеточниковый стент 7Ch. При проксимальной миграции фрагментов выполнялось комбинированное эндоскопическое лечение и производилась смена полуригидного уретероскопа на гибкий. По-

следний проводится по нитино-ловой струне-проводнику с двумя гибкими концами (после ретроградного заведения струны в рабочий канал). В зависимости от размера и количества фрагментов определялась тактика лечения: дробление или литоэкстракция. Следует подчеркнуть, что в случае удаления камня с помощью корзинки для повторного введения уретерореноскопа требуется повторное использование ригидного эндоскопа для установки струны, что занимает довольно продолжительное время. По указанной выше причине оптимальным вариантом считается дробление камней на мелкие фрагменты, которые будут отходить самостоятельно. После удаления инструмента устанавливается мочеточниковый стент.

Отдельно хотелось бы отметить сложные клинические случаи, при которых нами использовалось комбинированное эндоскопическое лечение. В нашем исследовании к ним относились:

- операция Штудера у пациента в анамнезе;
- пациенты после уретеронеоцистоанастомоза;
- пациенты с выраженными изгибами мочеоточника или деформациями скелета.

В таких случаях крайне важное значение имеет установка гидрофильной струны с жестким сердечником, позволяющая устранить девиацию мочеоточника. Кроме того, данный технический прием может быть единственным вариантом проведения гибкого уретерореноскопа при измененном положении устья мочеоточника. По этой причине поиск устья мочеоточника проводится ригидным уретероскопом, который имеет более широкий угол обзора. В качестве альтернативы можно использовать гибкий цистоскоп Karl Storz. При невозможности идентификации устья мочеоточника нами производился антеградный доступ к конкременту. ■



Статистическая обработка данных проводилась с использованием пакетов программы Statistica 7.0. Результаты считались статистически значимыми при значении критерия  $p < 0,05$ .

## РЕЗУЛЬТАТЫ

Из 96 пациентов, которым в хирургическом и урологическом отделении КДЦ «Здоровье» было проведено лечение по поводу камней верхней трети мочеточника, у 69 больных был использован ретроградный доступ, у 27 – антеградный. В таблице 1 представлена клиническая характеристика пациентов.

Как видно из представленной таблицы, у большинства пациентов эндоскопическое лечение выпол-

нено ретроградным доступом, при этом в группе ретроградной уретеролитотрипсии плотность и размер конкрементов были ниже, а средний возраст составил 56 лет по сравнению с 53 годами в группе антеградной уретеролитотрипсии.

Необходимо отметить, что нами определены три группы показаний к применению гибкого уретероскопа при комбинированном эндоскопическом лечении независимо от вида доступа к конкременту (табл. 2).

Как видно из представленной таблицы в нашей клинике мы применяем гибкий уретероскоп в 3 вариантах:

1. Использование только гибкого уретероскопа;
2. Дополнительное использование гибкого уретероскопа при камнях,

недоступных для ригидной оптики;

3. Эндоскопический контроль в конце операции.

Полученные нами результаты оперативного вмешательства представлены в таблице 3.

Как видно из этой таблицы, в обеих группах получены сопоставимые данные по показателям полного удаления камня («stone-free») ( $p > 0,05$ ). При этом в группе ретроградного доступа пациентам требовалось более длительное дренирование, хотя в ряде случаев, преимущественно у женщин, устанавливались мочеточниковые стенты с ретракционными нитями, которые можно удалять в амбулаторных условиях. При оценке результатов лечения отмечено, что частота геморрагических осложнений была ниже у пациентов после ретроградной уретеролитотрипсии (4,3% и 11,1% соответственно,  $p < 0,05$ ), также как и частота воспалительных осложнений (8,7% и 18,5% соответственно,  $p < 0,05$ ).

## ОБСУЖДЕНИЕ

Основной целью лечения конкрементов верхней трети мочеточника является полное удаление для разрешения обструкции, предотвращения последующего роста камня, нормализации пассажа мочи, купирования болевого синдрома и предотвращения воспалительных осложнений [10]. Гибкая уретероскопия является наиболее современным методом лечения камней верхних мочевых путей [3]. Однако следует отметить лимитирующие факторы, которые препятствуют ее широкому распространению. К ним можно отнести необходимость использования лазерных систем для литотрипсии, тонких лазерных волокон, а также одноразового расходного материала (корзинки, мочеточниковые кожухи). Кроме того, срок службы гибкого уретероскопа, как правило, составляет 20-30 операций, даже в экспертных центрах [11]. Методика гибкой уретероскопии явля-

Таблица 1. Клиническая характеристика пациентов

Показатель	Ретроградный доступ	Антеградный доступ
Количество пациентов (n)	69	27
Средний размер камня (ср) (мм)	14	17
Плотность камня (НУ)	870	1230
«Вколоченные» конкременты (n, %)	17 (24,6%)	18 (66,7%)
Дилатация полостной системы (мм)	29	32
Средний возраст пациентов (лет)	56	53

Таблица 2. Показания к использованию гибкого уретероскопа

Показания	Ретроградный доступ	Антеградный доступ
Использование гибкого уретероскопа в качестве основного метода	8	2
Дополнительное использование гибкого уретероскопа при технической невозможности проведения ригидного эндоскопа или миграции камня	3	4
Эндоскопический контроль с помощью гибкого уретероскопа как завершающий этап хирургического лечения	5	1

Таблица 3. Результаты оперативного вмешательства в группах пациентов

Результат	Ретроградный доступ	Антеградный доступ	P
Необходимость повторного вмешательства или ДЛТ	10,2% (n = 7)	11,1% (n = 3)	>0,05
«stone-free»	88,4% (n = 61)	88,9% (n = 24)	>0,05
Продолжительность послеоперационного дренирования	14-21 день	5-7 дней	>0,05
Воспалительные осложнения	8,7% (n = 6)	18,5% (n = 5)	<0,05
Геморрагические осложнения	4,3% (n = 3)	11,1% (n = 3)	<0,05

ется достаточно дорогостоящей ввиду высокой стоимости самого эндоскопа и расходных материалов. И хотя наиболее часто для удаления камней мочеточника используются ригидные уретероскопы существуют сложные случаи, при которых применение указанного оборудования не позволяет достичь оптимальных результатов лечения. Целью комбинированного лечения является повышение эффективности лечения, минимизация этапности, а также уменьшение сроков пребывания пациента в стационаре.

Одним из вариантов достижения экономической целесообразности является использование гибкого уретерореноскопа в случае миграции фрагментов. В нашей клинике стандартизирована техника комбинированного эндоскопического лечения пациентов с камнями проксимального отдела мочеточника. Полученные результаты свидетельствуют о сопоставимой эффективности ретроградной и антеградной уретеролитотрипсии при использовании гибкого уретерореноскопа, хотя, как правило, антеградный доступ превосходит ретроградный по частоте полного удаления камня мочеточника. Это может быть связано с относительно небольшим средним размером камней в группе ретроградной уретеролитотрипсии

(ни у одного из больных не было камней размером  $> 16$  мм) по сравнению с группой антеградного доступа, а также с небольшим процентом «вколоченных» камней (24,6% и 66,7% соответственно). Также необходимо подчеркнуть, что частота осложнений в группе антеградной уретеролитотрипсии не превышает описанные в литературе показатели для перкутанного доступа, несмотря на необходимость дробления камня в мочеточнике. Мы связываем это с использованием гибкого уретерореноскопа, что позволяло нам выбирать «безопасный» доступ к чашечно-лоханочной системе – заднюю чашечку нижнего или среднего сегмента. При этом «классическим» доступом при антеградной уретеролитотрипсии считается чашечка верхнего сегмента.

Предпочтительный вариант дренирования полостной системы зависит от результата дробления конкремента и состояния слизистой оболочки мочеточника после удаления фрагментов камня. В нашем исследовании большинству пациентов ( $n = 24$ ; 88,9%) стентирование показано не было, пациентам устанавливался нефростомический дренаж.

К преимуществам антеградного дробления камней относят: надежный доступ к почке, возмож-

ность использования инструментов большего размера, широкий просвет мочеточника выше уровня камня, отсутствие грануляций в области слизистой мочеточника при доступе к камню, низкий риск дистальной миграции фрагментов при «вколоченном» характере конкремента, возможность экстракции фрагментов конкремента без риска повреждения и отрыва мочеточника.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Применение гибкого уретерореноскопа при удалении конкрементов проксимального отдела мочеточника является малоинвазивной методикой. Она показывает высокие результаты в случаях «сложных» камней указанной локализации и позволяет повысить эффективность лечения в случае использования данной методики в комбинации со стандартной уретеролитотрипсией при ретроградном доступе и сохранить относительно низкие показатели осложнений при антеградном доступе. С целью достижения оптимальных результатов комбинированного эндоскопического лечения необходимо соблюдение технических приемов, повышающих эффективность и снижающих количество осложнений. ■

**Ключевые слова:** камни проксимального отдела мочеточника, гибкий уретерореноскоп, антеградная уретеролитотрипсия, ретроградная, уретеролитотрипсия, комбинированное эндоскопическое лечение.

**Key words:** proximal ureteral stones, flexible ureterorenoscope, antegrade ureterolithotripsy, retrograde ureterolithotripsy, combined endoscopic treatment.

### Резюме:

*Введение:* хирургическое лечение камней проксимального отдела мочеточника является сложной клинической проблемой. Несмотря на доступность различных методов эндоскопического лечения, в ряде случаев использование стандарт-

### Summary:

**Retrograde and antegrade access in combination endoscopic treatment of stones in the proximal region of the ureteral duct**

*Aboyan I.A., Shiranov K.A., Pakus S.M.*

*Introduction.* Surgical treatment of stones in the proximal re-

ных подходов не позволяет получить оптимальные результаты. Применение гибкого уретероскопа в составе комбинированного лечения позволяет преодолеть интраоперационные сложности и технические ограничения ригидных эндоскопов, а также повысить эффективность вмешательства.

*Цель работы:* определение особенностей хирургической техники при использовании гибкого уретероскопа в лечении камней проксимального отдела мочеточника.

*Материалы и методы:* с января 2014 г. по сентябрь 2017 г. в хирургическом и урологическом отделении МБУЗ КДЦ «Здоровье» г Ростов-на-Дону проведено комбинированное эндоскопическое лечение 96 пациентов с камнями верхней трети мочеточника. В 23 случаях использовался гибкий уретероскоп Karl Storz Flex Xc.

*Результаты:* применение гибкого уретероскопа при ретроградном и антеградном доступе можно разделить на 3 варианта: а) использование гибкого уретероскопа в качестве основного метода; б) дополнительное использование гибкого уретероскопа при технической невозможности проведения ригидного эндоскопа; в) эндоскопический контроль с помощью гибкого уретероскопа, как завершающий этап хирургического лечения.

*Выводы:* применение гибкого уретероскопа является малоинвазивной методикой, которая имеет высокую эффективность в лечении камней проксимального отдела мочеточника, в частности, в сложных случаях, как при самостоятельном использовании, так и в комбинации со стандартными методиками.

*Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.*

tion of the ureteral duct is a complex clinical issue. Despite the availability of various methods of endoscopic treatment, the use of standard approaches does not allow to achieve the optimal results in a number of cases. The application of elastic ureterostoscopes as a part of a combined treatment allows to overcome the intraoperative complications and technical limitations of rigid endoscopes, and also to increase the effectiveness of the intervention.

*Aim of the study.* Determination of the peculiarities of surgical intervention during the use of elastic ureterostoscopes in treatment of stones of the proximal region of the urethral duct.

*Materials and methods.* Over the period of January 2014 – September 2017, 96 patients with stones in the upper third of the urethral duct underwent combined endoscopic treatment in the department of surgery and urology in the clinical and diagnostic center «Zdorovie», Rostov-on-Don. In 23 cases, the elastic ureterostoscope Karl Storz Flex Xc was used.

*Results.* The application of elastic ureterostoscopy in retrograde and antegrade access could be divided into three variants: a) the use of elastic ureterostoscope as a main method; b) additional use of elastic ureterostoscope due to the technical inability to use a rigid ureterostoscope; c) endoscopic control using an elastic ureterostoscope as a finalizing step of surgical treatment.

*Conclusions.* The use of elastic ureterostoscopes is a minimally invasive method, which is highly effective in treating stones of the proximal region of the urethral duct. In particular, this is important for complex cases, in self-assisted treatment, as well as in a combination with standard methods.

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

## ЛИТЕРАТУРА

1. Tiselius HG. Removal of ureteral stones with extracorporeal shock wave lithotripsy and ureteroscopy procedures. What can we learn from the literature in terms of results and treatment efforts? *Urol Res* 2005;33:185–90. DOI: 10.1007/s00240-005-0462-x
2. Wang Y, Zhong B, Yang X, Wang G, Hou P, Meng J. Comparison of the efficacy and safety of URSL, RPLU, and MPCNL for treatment of large upper impacted ureteral stones: a randomized controlled trial. *BMC Urol* 2017;17(1):50 DOI: 10.1186/s12894-017-0236-0
3. Assimos D, Krambeck A, Miller NL. Surgical management of stones: American Urological Association/Endourological Society Guideline. Part I. *J Urol* 2016;196:1153–60. DOI: 10.1016/j.juro.2016.05.090
4. Cohen J, Cohen S, Grasso M. Ureteropyeloscopic treatment of large, complex intrarenal and proximal ureteral calculi. *BJU Int* 2013; 111: E127. DOI: 10.1111/j.1464-410X.2012.11352.x
5. Hyams E, Monga M, Pearle MS. A prospective, multi-institutional study of flexible ureteroscopy for proximal ureteral stones smaller than 2 cm. *J Urol* 2015; 193:165. doi: 10.1016/j.juro.2014.07.002
6. Perez Castro E, Osther PJ, Jinga V. Differences in ureteroscopy stone treatment and outcomes for distal, mid-, proximal, or multiple ureteral locations: the Clinical Research Office of the Endourological Society ureteroscopy global study. *Eur Urol* 2014; 66:102. DOI: 10.1016/j.eururo.2014.01.011
7. Gu XJ, Lu JL, Xu Y. Treatment of large impacted proximal ureteral stones: randomized comparison of minimally invasive percutaneous antegrade ureterolithotripsy versus retrograde ureterolithotripsy. *World J Urol* 2013; 31: 1605–1610. DOI: 10.1089/end.2007.0230
8. Aravantinos E, Anagnostou T, Samarinas M, Ioannides K, Ziavliakis K, Ntafos A. et al. Two-step minipercutaneous ureterolithotripsy under multimodal analgesia for complicated impacted calculi in proximal ureter. *Urology* 2013 Jun;81(6):1147–52.
9. Drake T, Grivas N, Dabestani S, Knoll T, Lam T, MacLennan S. et al. What are the Benefits and Harms of Ureteroscopy Compared with Shock-wave Lithotripsy in the Treatment of Upper Ureteral Stones? A Systematic Review. *Eur Urol* 2017 Nov;72(5):772–786. doi: 10.1016/j.eururo.2017.04.016.
10. User HM, Hua V, Blunt LW, Wambi C, Gonzalez CM, Nadler RB. Performance and durability of leading flexible ureteroscopes. *J Endourol* 2004 Oct;18(8):735–8. DOI: 10.1089/end.2004.18.735



# Частичное удвоение уретры: парауретральный ход. Ошибки диагностики и лечения

**В.Б. Филимонов<sup>1,2</sup>, Р.В. Васин<sup>1,2</sup>, А.Б. Жиборев<sup>1,2</sup>, С.Я. Котанс<sup>2</sup>**

<sup>1</sup> Кафедра урологии и нефрологии ФГБОУ ВО Рязанского государственного медицинского университета.

<sup>2</sup> ГБУ РО «Городская клиническая больница № 11», г. Рязань

## Сведения об авторах:

Филимонов В.Б. – д.м.н., заведующий кафедрой урологии и нефрологии ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России, главный врач ГБУ РО «ГКБ № 11», г. Рязань

Filimonov V.B. – Dr. Sc., Head of the Department of Urology and Nephrology of Ryazan State Medical University of Ministry of Health of Russia, Chief Physician of the City Clinical Hospital №11, Ryazan

Васин Р.В. – к.м.н., врач уролог, доцент кафедры урологии и нефрологии ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России, руководитель Областного уронефрологического центра, заведующий хирургическим стационаром ГБУ РО «ГКБ № 11», г. Рязань, e-mail: www.rw@mail.ru

Vasin R.V. – PhD, urologist, associate professor of the Department of Urology and Nephrology of Ryazan State Medical University of Ministry of Health of Russia of Ministry of Health of the Russian Federation, Head of the Regional Urology Center, Head of the Surgical H Department of the City Clinical Hospital №11, Ryazan, e-mail: www.rw@mail.ru

Жиборев А.Б. – к.м.н., врач уролог, ассистент кафедры урологии и нефрологии ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России, e-mail: zhiborev@yandex.ru

Zhiborev A.B. – PhD, urologist, assistant Ass. of the Department of Urology and Nephrology of Ryazan State Medical University of Ministry of Health of Russia of Ministry of Health of the Russian Federation, e-mail: zhiborev@yandex.ru

Котанс С.Я. – к.м.н., заведующий областным урологическим отделением ГБУ РО «ГКБ №11», г. Рязань

Kotans S.Ya. – PhD, head of the regional urological department of City Clinical Hospital №11, Ryazan

Удвоение уретры является редкой аномалией развития, которая закладывается в период формирования мочеиспускательного канала [1]. Известно, что в эмбриогенезе общая клоака разделяется на два отдела: задний, из которого формируется анус, и передний, так называемую мочеполовую щель, в которую открываются мюллеровы и вольфовы протоки. На нейтральной стадии наружные половые органы представлены половым бугорком и обрамляющими мочеполовую щель парой половых складок и половых валиков. Но на четвертом месяце эмбриогенеза, под влиянием половых гормонов, происходит дифференцировка половых органов. На этой стадии у плода мужского пола половые складки образуют уретральную бороздку. В дальнейшем края половых складок срастаются между собой, трансформируя уретральную бороздку в полый орган – уретру [2]. Именно в этот период возможно отделение или удвоение части уретральной бороздки, что создаёт предпосылку для удвоения уретры.

В настоящее время в мире описано всего около 500 случаев

удвоения уретры [3]. В большинстве этих публикаций представлены единичные случаи и лишь в немногих работах описывается более 10 пациентов, что подтверждает редкость этой аномалии развития [4]. А.Я. Пытелем зафиксировано всего 50 случаев удвоения уретры [5]. Автор приводит классификацию этой патологии, актуальную и в настоящее время. В соответствии с ней различают:

- удвоение уретры при удвоении полового члена (дифалии);
- удвоение уретры при одном половом члене;
- парауретральные ходы.

В практике также используется классификация Chauvin, которая отражает степень раздвоения и отношение основной и добавочной уретры [5]. Таким образом выделяют:

- полное удвоение уретры;
- частичное удвоение со слепым окончанием добавочной уретры – парауретральные ходы;
- частичное удвоение с соединением добавочной и основной уретры (может располагаться на головке, дорзальной или вентральной поверхности полового члена, или на мошонке).

Наиболее часто встречающейся формой удвоения уретры яв-

ляются парауретральные ходы. Как правило, эта аномалия протекает бессимптомно. Клинические симптомы развиваются только в случае инфицирования парауретрального хода, проявляясь локальной болью во время мочеиспускания [6].

Редкость данной аномалии развития и ее клиническая картина, которая сходна своим болевым синдромом с проявлениями острого воспалительного процесса в нижних мочевых путях, предстательной железе и семенных пузырьках, обуславливает трудности и ошибки диагностики парауретрального хода.

Цель демонстрации представленного ниже клинического случая проиллюстрировать проблемы, с которыми сталкивается уролог и его пациент в подобной клинической ситуации.

Для диагностики парауретрального хода применяют тщательный анализ симптомов и анамнеза, а также инструментальные методы – ретроградную уретрографию с тугим наполнением и уретроскопию.

В лечении инфицированного парауретрального хода используют два вида оперативной техники. При выраженной протяженности или

толстой перегородке между просветом уретры и парауретральным ходом, которая может содержать спонгиозное тело, производят иссечение этого образования. Другим методом является эндоскопическая уретротомия, имеющая цель объединить просвет уретры и парауретрального хода [1].

### КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Больной К., 43 лет обратился на консультацию к урологу с жалобами на интенсивные боли (эпизодически сопровождающиеся потерей сознания) по ходу уретры, возникающие во время мочеиспускания или эрекции. Интенсивность болевого синдрома напрямую зависела от напора струи мочи, что вынуждало пациента искусственно сдерживать мочеиспускание. Кроме того, боли, сопровождающие эрекцию и половой акт, привели пациента к проблемам в интимных отношениях с супругой. Они выражались в резком уменьшении частоты половых контактов, а также, в развитии эректильной дисфункции, которая, очевидно, носила психогенный характер.

Из анамнеза: больным себя считает в течение трех лет. Заболевание проявилось в острой форме, выраженным болевым синдромом, сопровождавшимся потерей сознания. Ранее дизурических явлений и болей в аногенитальной зоне не отмечал. Эндоуретральных манипуляций также не выполнялось. Сразу после манифестации заболевания обратился к урологу. На визите у врача был установлен диагноз «обострение хронического простатита» и назначено лечение в виде таблетированных антибактериальных и нестероидных противовоспалительных средств (НПВС). После окончания курса лечения пациент отметил небольшой положительный эффект в виде снижения интенсивности болевого синдрома. Через 2-3 месяца клиническая картина заболевания

повторилась, после чего больной повторно обратился к урологу. В течение трех лет данный пациент обращался к урологу с частотой в среднем 3 раза в год. При каждом обращении устанавливался диагноз «обострение хронического простатита» и назначались антибактериальные препараты различных групп и НПВС. Эффект от лечения в каждом случае был не выражен и краткосрочен.

При осмотре: наружные половые органы развиты по мужскому фенотипу, внешних признаков воспаления нет. При пальпации определяется локальная умеренно интенсивная болезненность в области скротального отдела уретры. Дополнительных объемных образований не определяется. Пальцевое ректальное исследование: предстательная железа не увеличена, с четкими ровными контурами, мягкоэластической консистенции, безболезненна. С целью уточнения диагноза назначено инструментальное исследование. Уретроскопия: оптика 0°, слизистая уретры незначительно гиперемирована, чистая, на 2 см дистальнее мембранозного отдела уретры на 6 часов условного циферблата определяется вход в парауретральный ход, распространяющийся в направлении мочевого пузыря и слепо оканчивающийся не доходя до уровня наружного сфинктера (рис. 1).

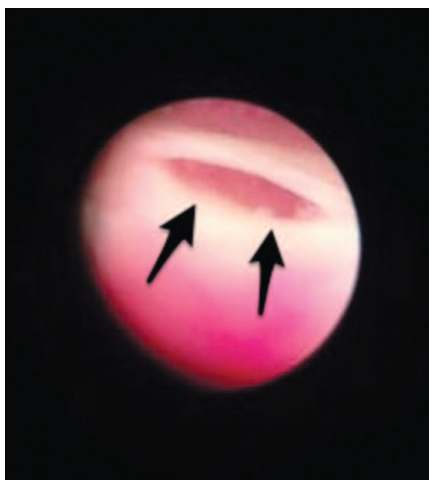


Рис. 1. Уретроскопия - в бульбозном отделе уретры на задней стенке определяется вход в парауретральный ход, обозначенный стрелками

Ретроградная уретрография: уретра туго заполнена контрастом, который попадает в мочевой пузырь. В бульбозном отделе уретры по задней ее стенке определяется затек контраста в парауретральный ход (рис. 2). При опорожнении уретры в парауретральном ходе контраст задерживается (рис. 3).



Рис. 2. Ретроградная уретроцистограмма (стрелкой обозначен заполненный контрастом парауретральный ход)



Рис. 3. Уретроцистограмма после опорожнения уретры (стрелкой обозначен контрастированный парауретральный ход)

На основании полученных данных установлен диагноз: частичное удвоение уретры: парауретральный ход. Учитывая болевой синдром и неэффективность консервативной терапии больному предложено оперативное лечение. С учетом локализации образования принято решение о проведении эндоскопической эндоуретротомии. Под спинномозговой анестезией эндоскопическим крючком было произведено рассечение стенки уретры

в проекции аномального образования (рис. 4).



Рис. 4. Фрагмент эндоуретропии

В результате операции про-светы уретры и парауретрального

хода были объединены. Послеоперационное течение без осложнений. Уретральный катетер удален на третьи сутки. В послеоперационном периоде мочеиспускание и эрекции проходили безболезненно.

**ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

В случаях отсутствия достаточного эффекта лечения воспалительных заболеваний нижних мочевыделительных путей, предстательной железы и семенных пузырьков необходимо более тщательно подхо-

дить к оценке жалоб и анамнеза, применять дополнительные инструментальные методы обследования. Несмотря на то, что парауретральный ход является редкой аномалией развития, необходимо проводить его активную диагностику при выявлении соответствующих симптомов или отсутствии клинического эффекта от стандартного лечения воспалительного процесса в уретропростатической зоне. При небольших размерах парауретрального хода эндоуретропия является эффективным методом лечения. ■

**Ключевые слова:** парауретральный ход, удвоение уретры, аномалии развития, эндоуретропия, дизурия, болезненная эрекция.  
**Key words:** paraurethral duct, urethral doubling, developmental anomalies, endourethrotomy, dysuria, painful erection.

**Резюме:**

Удвоение уретры - редкая аномалия развития, формирующаяся в эмбриогенезе из уретральной бороздки. В настоящее время в мире описано всего около 500 случаев удвоения уретры. Наиболее часто встречающейся формой ее являются парауретральные ходы. Эта аномалия протекает бессимптомно и проявляется только в случае инфицирования, проявляясь дизурическими явлениями, сходными с клиникой острого простатита или уретрита. Для диагностики необходимо использовать тщательный сбор анамнеза, анализ симптомов, уретроскопию, ретроградную уретрографию. В работе представлен клинический случай, демонстрирующий трудности и ошибки в диагностике парауретрального хода у мужчины 43 лет.

На протяжении трех лет пациент регулярно обращался по поводу выраженных болей в уретре при мочеиспускании и эрекции к урологам, которые выставляли диагноз «обострение хронического простатита» и назначали лечение с недостаточным эффектом. Пациенту проведена уретроскопия, ретроградная уретрография и выявлен парауретральный ход. С целью объединения просвета уретры и парауретрального хода больному проведена эндоуретропия. После восстановления мочеиспускания дизурические явления и боли при эрекции не повторялись.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Summary:**

**Partial duplication of the urethra: the paraurethral duct. Errors in diagnostics and treatment**

V. B. Filimonov, R. V. Vasin, A. B. Zhiborev, S. Ya. Kotans

Duplication of the urethra is a rare abnormality, which forms during embryogenesis from the urethral groove. Up to the date, only about 500 cases of urethral duplication have been described. Its most common form is the formation of the paraurethral duct. This abnormality is not followed by any symptoms and may be revealed only in case of infection by the signs of dysuria, which are similar to the clinical course of acute prostatitis or urethritis. For the diagnostics of the condition, thoroughful history taking, symptom analysis, ureteroscopy and retrograde urethrography should be performed. This study presents a clinical case of a paraurethral duct in a male patient, aged 43, describing the difficulties and errors in the diagnostics. Over the period of three years, the patient has been complaining about pain in the urethra during urination and erection. The urologists examining this patient diagnosed him with acute exacerbation of chronic prostatitis and prescribed a treatment with an insignificant effect. The patient underwent ureteroscopy, retrograde urethrography, which revealed the paraurethral duct. In order to unite the urethral lumen and the paraurethral duct, the patient underwent endourethrotomy. No signs of dysuria and painful erection were observed upon the recovery of urination.

Authors declare lack of the possible conflicts of interests.

**ЛИТЕРАТУРА**

1. Староверов О.В., Казачков С.А., Шуваев А.В., Демидов А.А., Бабанин И.Л., Суворова В.Н. Полное удвоение уретры у больного с эписпадией. *Российский вестник детской хирургии, анестезиологии и реаниматологии* 2012;2(2):54-57  
 2. Тиктинский О.Л., Михайлическо В.В. Андрология. СПб., Медиа Пресс. 1999, 464 с.  
 3. Ben Nsir R, Jouini R, Maazoun K, Helal Y, Krichéne I, Mekki M, et al. Epispadiac urethral duplication in boys. *Prog Urol* 2008;18(9):570-4. doi: 10.1016/j.puro.2008.07.002.  
 4. Каганцов И.М. Удвоение уретры в сочетании с дистальной гипоспадией. *Детская хирургия* 2012;(3):56-57.  
 5. Пытель А. Я. Руководство по клинической урологии. М., Медицина, 1970. С. 324-325.  
 6. Жукова М.Н. Травмы и хирургические заболевания органов таза и наружных половых органов. М., Медицина, 1969, 484 с.

**REFERENCES (1, 2, 4-6)**

1. Staroverov O.V., Kazachkov S.A., Shuvaev A.V., Demidov A.A., Babanin I.L., Suvorova V.N. Polnoe udvoenie uretryi u bolnogo s epispadiyey. [Complete doubling in a patient with urethral epispadias]. *Rossiyskiy vestnik detskoy hirurgii, anesteziologii i reanimatologii* 2012;2(2):54-57. (In Russian).  
 2. Tiktinskiy O.L., Mihaylichesko V.V. *Andrologiya*. [Andrology]. SPb Media Press, 1999. 464 p. (In Russian).  
 4. Kagantsov I.M. Udvoenie uretryi v sochetanii s distalnoy gipospadiyey. [Urethral duplication with distal hypospadias]. *Detskaya hirurgiya* 2012;(3):56-57. (In Russian).  
 5. Pytel A. Ya. Rukovodstvo po klinicheskoy urologii. [Guide to Clinical Urology]. M., Meditsina, 1970, P. 324-325. (In Russian).  
 6. Zhukova M.N. Travmy i hirurgicheskie zabolevaniya organov taza i naruzhnykh polovnykh organov. [Trauma and surgical diseases of the pelvic organs and external genital organs]. M., Meditsina, 1969, 484 p. (In Russian).



# Сравнительный обзор одноразовых гибких уретеронефроскопов

**Н.К. Гаджиев<sup>1</sup>, А.Б. Гаджиева<sup>2</sup>, Р.А. Моллаев<sup>2</sup>, Д.С. Горелов<sup>1</sup>, В.А. Малхасян<sup>3</sup>, Д.А. Мазуренко<sup>4</sup>, С.Х. Аль-Шукри<sup>1</sup>, С.Б. Петров<sup>5</sup>**

<sup>1</sup> ВО «Первый Санкт-Петербургский Государственный Медицинский Университет им. академика И.П. Павлова» Минздрава России, г. Санкт-Петербург, Россия

<sup>2</sup> ГБУ РД «Хасавюртовская центральная городская больница им. Р. П. Аскерханова», г. Хасавюрт, республика Дагестан, Россия

<sup>3</sup> ФГБОУ ВО «Московский Государственный Медико-Стоматологический Университет имени А. И. Евдокимова», г. Москва, Россия

<sup>4</sup> Европейский медицинский центр (ЕМС), урологическая клиника, г. Москва, Россия

<sup>5</sup> ФГБУ ВЦЭРМ МЧС России имени А.М. Никифорова, клиника №2, г. Санкт-Петербург, Россия

## Сведения об авторах:

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

Gadjiev N.K. – PhD, urologist, head of urology department №2 (shock-wave lithotripsy and endourology), Scientific Research Center of urology, Scientific Research Institute of surgery and emergency medicine, Saint-Petersburg State Medical University n. a. I. P. Pavlov, Saint-Petersburg, Russia, nariman.gadjiev@gmail.com

Гаджиева А.Б. – главный врач ГБУ РД «Хасавюртовская центральная городская больница им. Р.П. Аскерханова», г. Хасавюрт, республика Дагестан, Россия

Gadjieva A.B. – head physician of Khasavyurt central city hospital n.a. R. P. Askerkhanov, Khasavyurt, republic of Dagestan, Russia

Моллаев Р.А. – врач-уролог ГБУ РД «Хасавюртовская центральная городская больница им. Р. П. Аскерханова», г. Хасавюрт, республика Дагестан, Россия, e-mail: r\_mollaev@mail.ru

Mollaev R.A. – urologist, urology department, Khasavyurt central city hospital n. a. R. P. Askerkhanov, Khasavyurt, republic of Dagestan, Russia, e-mail: r\_mollaev@mail.ru

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

Gorelov D.S. – urologist, urology department №2 (shock-wave lithotripsy and endourology), Scientific Research Center of urology, Scientific Research Institute of surgery and emergency medicine, Saint-Petersburg State Medical University n. a. I. P. Pavlov, Saint-Petersburg, Russia, e-mail: dsgorelov@mail.ru

Малхасян В.А. – к.м.н., врач-уролог, ГКБ им. С.И. Спасокукоцкого, г. Москва. Ассистент кафедры урологии МГМСУ им. А. И. Евдокимова, e-mail: vigenmalkhasyan@gmail.com

Malkhasyan V.A. – PhD, urologist, assistant of Urology cathedra of Moscow State University of Medicine and Dentistry named n.a. A.I. Evdokimov, e-mail: vigenmalkhasyan@gmail.com

Мазуренко Д.А. – к.м.н., заместитель руководителя. Европейский медицинский центр ЕМС, урологическая клиника, e-mail: d.a.mazurenko@gmail.com

Mazurenko D.A. – PhD, urologist, vice director of urologic clinic. E.M.C. e-mail: d.a.mazurenko@gmail.com

Аль-Шукри С.Х. – д.м.н., профессор, зав. кафедрой урологии ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова, г. Санкт-Петербург, Россия

Al-Shukri S.H. – Dr. Sc., professor, head of urology department St. Petersburg state medical University n.a. Akad. I.P. Pavlova, St. Petersburg, Russia

Петров С.Б. – д.м.н., профессор, зав. отделением урологии клиники МЧС №2. ФГБУ «Всероссийский центр экстренной и радиационной медицины имени А.М. Никифорова»

Министерства Российской Федерации по делам гражданской обороны, чрезвычайным ситуациям и ликвидации последствий стихийных бедствий, e-mail: petrov-uro@yandex.ru

Petrov S.B. – Dr. Sc., Professor, Nikiforov Russian Center of Emergency and Radiation Medicine of Ministry of Russian Federation for Civil Defense, Emergencies and Elimination of Consequences of Natural Disasters, e-mail: petrov-uro@yandex.ru

**П**ервые эндоскопы, используемые в качестве уретеронефроскопов, были пригодны исключительно для визуализации. Только по мере появления эндоскопов с каналами орошения и механизмами прогиба, а также соответствующими рабочими инструментами, уретероскопия стала лечебно-диагностической процедурой [1].

Концепция эндоскопического дробления камней почек предложена V. Marshall, впервые выполнившим такую операцию при помощи фиброскопа в 1964 г. [2,3].

В течение следующих 30 лет эта область хирургии оставалась относительно стабильной и только в последние десятилетия технологическое развитие позволило добиться миниатюризации эндоскопов, повышения качества визуализации, что и обеспечило их широкое

внедрение в клиническую урологическую практику. Развитие инженерных технологий в данной области направлено на повышение надежности, снижение стоимости, дальнейшее уменьшение диаметра уретеронефроскопов и разработку одноразовых гибких уретеронефроскопов [4]. Применение гольмиевого лазера позволило расширить показания для использования гибких уретеронефроскопов при удалении камней верхних мочевых путей [5]. Сегодня ретроградное интрауретеральное дробление камней почек при помощи гибких уретеронефроскопов – метод выбора, занимающий достойное место в арсенале практикующего уролога [3,6]. Появление на рынке одноразовых гибких уретеронефроскопов – прорыв в эндоурологии. Параметры хорошего уретеронефроскопа: высокое качество обзора и маневренность для облегчения доступа к по-

лостной системе почки, максимальный угол изгиба, хорошая система ирригации при введении устройств в рабочий канал и продолжительный срок эксплуатации. Тем не менее, основное препятствие на пути распространения гибких уретеронефроскопов в повседневную урологическую практику во всем мире – хрупкость эндоскопов и связанные с этим финансовые издержки, обусловленные техническим обслуживанием или закупкой нового инструмента [7]. Это значит, что рутинное выполнение гибкой уретероскопии в клинической практике подразумевает расходы на первоначальное приобретение и последующее обслуживание дорогостоящих эндоскопов. Помимо этого, применяемая плазменная стерилизация не всегда позволяет добиться полной стерильности в рабочем канале инструмента, что может приводить к развитию инфекционно-

воспалительных осложнений с тяжелыми последствиями для пациента. Надежная (и рекомендуемая производителем как основной метод) стерилизация гибких уретеронефроскопов возможна с применением метода газовой стерилизации, например, с применением этиленоксида (EO). Однако этот метод мало распространен и подразумевает длительный период дегазации гибкого эндоскопа (не менее 30 часов после завершения цикла стерилизации), что сокращает возможную частоту применения последнего. Решение двух вышеназванных проблем – разработка одноразовых моделей гибких уретеронефроскопов [8]. На сегодняшний день на рынке представлены модели одноразовых гибких уретеронефроскопов: LithoVue™, NeoFlex™, Polyscope™, Pusen™, SemiFlex Scope™, FlexorVue™ (табл. 1).

### LITHOVUE™ (BOSTON SCIENTIFIC, США)



Рис. 1. LithoVue™ – одноразовый цифровой гибкий уретеронефроскоп. На сегодняшний день средняя стоимость уретеронефроскопа в США составляет 1500 долл. Инструмент проходит процесс регистрации на территории нашей страны, сведений о стоимости в России пока нет.

Новый одноразовый цифровой гибкий уретеронефроскоп LithoVue™ с внешним диаметром тубуса 9,5 Fr, рабочим каналом 3,6 Fr, поворачиваемым дистальным концом на 270° вверх и вниз появился на рынке США в январе 2016 г (рис. 1) [9]. В недавнем исследовании с участием более 150 пациентов, посвященном изучению эффективности «LithoVue» в сравнении с многоцветными уретеронефроскопами, выявлено: вмешательство с применением «LithoVue» длилось 54,1±25,7 мин по сравнению с 64,0 ±37,0 мин с применением многоцветных стандартных гибких уретеронефроскопов ( $p<0,05$ ), а в случае удаления камней 57,3±25,1 против 70,3±36,9 мин, соответственно ( $p<0,05$ ). Проблемы с изображением наблюдали в 4,4% случаев при работе с «LithoVue» и 7,7% – со стандартными гибкими уретеронефроскопами ( $p=0,27$ ) [10].

Таким образом, LithoVue™ – надежный одноразовый гибкий уретеронефроскоп и полноценная альтернатива стандартным гибким уретеронефроскопам [11,12].

### NEOFLEX™ (NEOSCOPE INC, США)

Одноразовый гибкий цифровой уретеронефроскоп NeoFlex™ с наружным (диаметром 9,0 Fr, рабочим каналом 3,6 Fr, поворачиваемым дистальным концом на 280° в обоих направлениях, со встроенным светодиодным источником света

для возможного использования с любыми HD мониторами (рис. 2). Состоит из одноразового цифрового уретеронефроскопа, модуля обработки видео и соединительного кабеля USB 2.0. Цифровой уретеронефроскоп NeoFlex™ можно подключить к любому HD-видеоустройству. W. Том и коллеги провели исследование с применением «NeoFlex» со стандартными гибкими уретеронефроскопами. «NeoFlex™» показал разрешение 17,9 линий/мм и 14,0% искажения изображения. По результатам исследования не выявлены значимые изменения в отношении оптических характеристик, системы ирригации и угла изгиба, что делает устройство жизнеспособной альтернативой для применения в будущем [13].



Рис. 2 NeoFlex™ – одноразовый цифровой гибкий уретеронефроскоп

С помощью нового уретеронефроскопа можно свести к минимуму риск перекрестного заражения микроорганизмами и снизить затраты на чистку/обработку в сравнении со стандартными уретеронефроскопами. Это действительно доступный вариант для врачей 🇷🇺

Таблица 1. Сравнительная характеристика уретеронефроскопов

	Flex-X2 (многоцветный)	LithoVue (одноразовый)	Neo-flex (одноразовый)	Semi-flex (одноразовый)	Pusen (одноразовый)	Polyscope (одноразовый)	Flexor Vue (одноразовый)
Тип эндоскопа	опто-волоконный	цифровой	цифровой	опто-волоконный	цифровой	опто-волоконный	опто-волоконный
Внешний диаметр, Ch	7,5	7,5	9	8,3	9	8	16
Рабочий канал, Ch	3,6	3,6	3,6	3,4	3,6	3,6	9
Дефлексия, градусов	270 (в обоих направлениях)	280 (в обоих направлениях)	280 (в обоих направлениях)	270 (в обоих направлениях)	175 (в обоих направлениях)	180 (в одном направлении)	180 (в одном направлении)
Тип рукоятки	обычный	обычный	обычный	обычный	горизонтальный	шприцеобразный	обычный

во всем мире. В России данный инструмент не зарегистрирован. В США стоимость составляет 1 099 долл.

### **POLYSCOPE™ (POLYDIAGNOST, ГЕРМАНИЯ; LUMENIS, ИЗРАИЛЬ)**



Рис. 3. PolyScope™ – первый одноразовый гибкий уретеронефроскоп

Первый одноразовый гибкий уретеронефроскоп PolyScope™ (рис. 3) в диаметре 8 Fr передает высокое качество изображения через волоконнооптическую систему с разрешением 10 000 пикселей [14]. Поворот дистального конца только в верхнем направлении составляет 250°. Аппарат содержит систему ирригации и имеет рабочий канал 3,6 Fr, приспособленный для лазерного волокна, корзин для камней, инструментов для биопсии. Волоконно-оптический канал герметизирован пластиной из алмазного стекла, таким образом волоконно-оптический кабель никогда не контактирует с пациентом и не нуждается в стерилизации. Ручка катетера обеспечивает простой контроль над управлением с возможностью изменения угла изгиба дистального конца до 250°, упрощая ориентацию в любом направлении. Система PolyScope™ демонстрирует высокое качество изображения. G. Giusti и соавт. проведено сравнительное исследование. В группе из 10 пациентов со средним диаметром камня 1,2±0,3 см (0,7-1,7) выполнено удаление камней с использованием одноразового гибкого уретеронефроскопа «PolyScope™». При средней продолжительности операции 62±13 мин (41-84 мин), полное освобождение от камня (stone free rate) составило 80% случаев, пребывание в больнице – 1-3 дня (в среднем

1,9±0,2). Полученные результаты сопоставимы с использованием стандартной гибкой уретеронефроскопии [15]. S. Gu и соавт. сообщили о первичном stone free rate в 89,5% случаев у 86 пациентов с почечными камнями при применении «PolyScope™» [16].

PolyScope™ – прорыв в развитии гибких уретеронефроскопов. На его примере продемонстрирована надежность, экономичность, высококачественное изображение при отсутствии необходимости стерилизации инструментов между операциями и риска переноса ткани и инфекции. В России инструмент не зарегистрирован. Цена на мировом рынке колеблется в пределах 600-700 долл.

### **PUSEN™ (PUSEN MEDICAL, КИТАЙ)**



Рис. 4. PUSEN™ – одноразовый цифровой гибкий уретеронефроскоп с наружным диаметром 9,0 Fr

Цифровой одноразовый гибкий уретеронефроскоп PUSEN™ имеет наружный диаметр 9,0 Fr и рабочий канал 3,6 Fr, угол отклонения 270° в обоих направлениях: вверх и вниз (рис. 4). Были получены первые клинические результаты использования PUSEN™. Критерии оценки: stone free rate, продолжительность операции, время, потраченное на проведение рентгенографического исследования, периоперационные осложнения. Также оценивали состояние прибора во время и после манипуляции. Всего выполнено 11 операций с применением нового гибкого одноразового уретеронефроскопа. В исследование включены 8 мужчин и 3 женщины, средний возраст 39 лет (диапазон 23-65 лет). Для всех пациентов применен доступ через мочеочниковый кожных 12/14 Fr, литотрипсия

проведена гольмиевым лазером (волокно 260 мкм). Средний размер камня – 6 мм (диапазон 4-10 мм); 3 камня располагались в верхней трети мочеочника, 6 – в почечной лоханке, 2 – в нижней чашке почки. Средняя продолжительность операции – 45 мин (диапазон 25-85 мин); среднее время, затраченное на проведение рентгеноскопии – 50 сек. У каждого пациента удалено от 1 до 4 камней. 100% освобождение от камня достигнуто в 8 случаях и 80% – в остальных трех случаях. У одного пациента выявлено повреждение мочеочника с эрозией слизистой оболочки во время установки мочеочникового кожных. Почечный стент установлен всем пациентам. PUSEN™ продемонстрировал свою безопасность и эффективность, проблем с качеством изображения и углом отклонения дистального конца не наблюдали. По результатам исследования PUSEN™ сопоставим со стандартными гибкими уретеронефроскопами. Клинический результат, полученный в настоящее время, показывает, что новое устройство эффективно для удаления камней почек и проксимального отдела мочеочника при снижении затрат на обслуживание [17].

В России PUSEN™ не зарегистрирован, однако ожидается скорое появление на отечественном рынке. Предварительно цена составит 700 долл.

### **SEMIFLEX SCOPE™ (MAXIFLEX, США)**



Рис. 5. SemiFlex Scope™ – одноразовый гибкий уретеронефроскоп с углом изгиба дистального конца 180°

Одноразовый гибкий уретеронефроскоп SemiFlex Scope™ имеет угол изгиба дистального конца 180°



в обоих направлениях: вверх и вниз (рис. 5). Уретеронефроскоп применяется с многоцветным окуляром, съемным источником света и системой ирригации. Диаметр рабочего канала 3,3 Fr (1,1 мм), инструмент может быть использован с механическими проводниками, щипцами, корзинами, лазерными волокнами. Наружный диаметр всего 6,0 Fr, что менее травматично для пациентов и облегчает введение инструмента. В исследовании U. Youlu и соавт. сравнивали характеристики (угол отклонения, поле обзора и скорость тока жидкости) одноразового гибкого уретеронефроскопа SemiFlex Score™ с 6 стандартными гибкими уретеронефроскопами. SemiFlex Score™ показал наивысший угол отклонения по сравнению со стандартными гибкими уретеронефроскопами – 300°/265°; скорость тока жидкости у одноразового гибкого уретеронефроскопа составил 25 мл в минуту, что ниже по сравнению со стандартными гибкими уретеронефроскопами. Поле обзора SemiFlex Score™ сравнимо со стандартными гибкими уретеронефроскопами. Таким образом, одноразовый гибкий уретеронефроскоп SemiFlex Score™ имеет приемлемый угол отклонения, поле обзора и систему тока жидкости [18].

Преимущества SemiFlex Score™ – устранение возможности переноса инфекции от пациента к пациенту, отсутствие затрат на рестерилизацию, документацию, специальное обучение, отсутствие затрат на ремонт. В России не зарегистрирован. Цена в США – 800 долл.

### **FLEXOR VUE™ (COOK MEDICAL, США)**

Одноразовый гибкий уретеронефроскоп Flexor Vue™, последнее достижение компании COOK MEDICAL на рынке (рис. 6). Flexor Vue™ – одноразовый гибкий уретеронефроскоп с источником визуализации, которая может использоваться свыше 10 раз, и волоконной оптикой диаметром 9 Fr.

D. Schlager и коллеги сравнили одноразовый гибкий уретеронефроскоп Flexor®Vue™ со стандартным волоконно-оптическим гибким уретеронефроскопом. 99% чашечек почек осмотрены стандартным волоконно-оптическим гибким уретеронефроскопом и 74% чашечек Flexor®Vue™. Доступ к нижнему полюсу почки был затруднен для осмотра одноразовым гибким уретеронефроскопом, а операции продолжительнее (755 с против 153 с,  $p < 0,001$ ). Успешное удаление камней с применением корзины NGage® отмечено в 23% случаев, корзины NCircle® – в 13%. Стандартный гибкий уретеронефроскоп показал превосходную маневренность, управляемость и качество изображения. Таким образом, Flexor®Vue™ может использоваться для выполнения основных уретероскопических и цистоскопических процедур. Для его применения в качестве дополнительного инструмента или замены стандартного многоцветного гибкого уретеронефроскопа требуется существенное техническое усовершенствование [19].

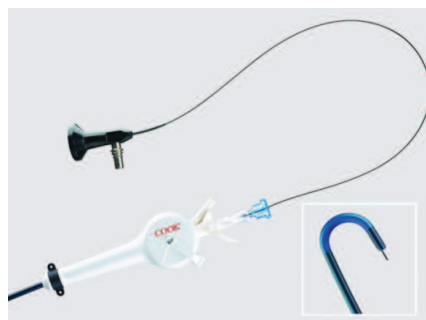


Рис. 6. Flexor Vue™ – одноразовый гибкий уретеронефроскоп

Преимущества Flexor®Vue™ – отсутствие необходимости стерилизации. Стоимость системы в несколько раз ниже, по сравнению со стандартной эндоскопической системой. Урологи могут использовать данный инструмент для дробления камней любой локализации. В настоящее время данное устройство доступно в США и Европе. В России не зарегистрирован. Цена неизвестна.

## **ОБСУЖДЕНИЕ**

Несмотря на технологическое усовершенствование, срок службы стандартных гибких уретеронефроскопов остается серьезной проблемой [20].

Рядом авторов изучена долговечность стандартных гибких уретеронефроскопов. Критерий оценки – количество выполненных операций до необходимости ремонта оборудования. Независимо от производителя, долговечность уретеронефроскопа зависит от общего времени использования, места хранения, размера камня или опухоли, применения других устройств (мочеточникового кожуха, лазерного волокна и корзины), опыта хирурга и способа стерилизации инструмента [21].

Отмечено, что новые гибкие уретеронефроскопы более устойчивы к повреждениям, чем устройства «после гарантийного ремонта». Следовательно, затраты на поддержание более старого уретеронефроскопа выше.

Процесс стерилизации – важный фактор, при котором существует вероятность повреждения уретеронефроскопа. J. Abraham и соавт. изучили два идентичных волоконно-оптических уретеронефроскопа, прошедших через различные процессы стерилизации (Steris 1 и Cidex OPA). Они показали, что после 100 циклов уретеронефроскоп, стерилизованный аппаратом Steris, имел разрыв 12 мм на своем стержне, 297 поврежденных волокон и снижение разрешения на 37%. Уретеронефроскоп, стерилизованный в Cidex, не имел видимых внешних повреждений и только 10 поврежденных волокон [22].

Стерилизация – ключевой и эффективный метод предотвращения загрязнения и инфекции. Таким образом, одноразовый гибкий уретеронефроскоп может быть экономически эффективной альтернативой для предотвращения проблем, связанных с вероятностью

развития инструмент-ассоциированной инфекции.

Экономическая эффективность одноразовых гибких уретеронефроскопов по-прежнему остается сомнительной. G. Fojecki и соавт. провели анализ затрат стоимости использования одноразового гибкого уретеронефроскопа (Lithovue®, BostonScientific) в сравнении со стандартным гибким уретеронефроскопом URF-V®, Olympus [23]. Стоимость нового стандартного гибкого уретеронефроскопа составляет 17 776 евро. Выполнено свыше 180 процедур; каждая процедура оценивалась в 559,35 евро; стоимость стерилизации инструмента – 17,68 евро за процедуру. Общая стоимость использования стандартного гибкого уретеронефроскопа оценивается в 577,11 евро за каждую процедуру. Стоимость одноразового гибкого уретеронефроскопа 700-1650 евро. Ремонт-замена видео уретеронефроскопа Flex-X2 (KARL STORZ) в России стоит 350 000 руб. С учетом средней продолжительности эксплуатации данного уретеронефроскопа от 3 до 18 операций – стоимость одной операции 17 000 руб., что экономичнее стоимости любого из современных одноразовых уретеронефроскопов [24,25].

Превосходство управляемости стандартного уретеронефроскопа Flex-X2 (KARL STORZ) доказано в нескольких исследованиях, где проведена сравнительная оценка разных моделей гибких уретеронефроскопов, включая одноразовые [20,26].

На основании анализа этих данных, стандартные гибкие оптоволоконные уретеронефроскопы выглядят более экономичными в использовании по сравнению с одноразовыми гибкими уретеронефроскопами. Однако, последние обладают дополнительными преимуществами, такими как стерильность, отсутствие потери функции при долгом хранении и небольшие затраты при правильном финансовом планировании [22]. По данным Т. Ozimek, лазерная дезинтеграция нескольких крупных рецидивных камней нижнего полюса почки, высокий угол воронкообразной лоханки почки (IPA  $\leq 50^\circ$ ) – главные факторы риска повреждения гибкого уретеронефроскопа. Для таких случаев применение одноразовых гибких уретеронефроскопов может являться экономически обоснованным [27].

При проведении сравнительной оценки стоимости эксплуатации, утилизации и влияния на окружающую среду одноразовых и стандартных уретеронефроскопов отмечено, что итоговые расходы сопоставимы [28,29]

При сохранении тенденции к снижению стоимости, в хирургическом лечении мочекаменной болезни одноразовые гибкие уретеронефроскопы могут со временем занять нишу, принадлежащую в настоящее время стандартным гибким уретеронефроскопам [30]. Сравнительная характеристика уретеронефроскопов представлена в таблице 1.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Исходя из всего вышеизложенного, можно сделать вывод, что одноразовые гибкие уретеронефроскопы совершили прорыв в развитии эндouroлогии. Они сопоставимы со стандартными с точки зрения надежности, маневренности, качества изображения, угла отклонения вне зависимости от наличия дополнительных инструментов внутри рабочего канала. Одноразовые гибкие уретеронефроскопы отвечают всем критериям хорошего уретеронефроскопа и имеют дополнительное преимущество – одноразовое использование. Благодаря этому, отсутствует необходимость стерилизации инструмента между операциями, риск переноса ткани и инфекции от одного пациента к другому и отсутствие проблем срока службы. Такой инструмент будет интересен как оперирующему врачу, так и администрации лечебного учреждения, на плечи которой ложатся затраты, связанные как с выходом инструмента из строя, так и лечением инфекционных осложнений, обусловленных плохой стерилизацией инструмента. На наш взгляд, одноразовые модели гибких уретеронефроскопов, очевидно, – будущее ретроградной лазерной нефролитотрипсии. Улучшение управляемости дистальным концом одноразового уретеронефроскопа в почке и снижение цены привели бы к их широкому применению в клинической практике. ■

**Ключевые слова:** одноразовые гибкие уретеронефроскопы, мочекаменная болезнь.

**Key words:** disposable flexible ureteroscope, urolithiasis.

### Резюме:

**Актуальность.** Появление на рынке одноразовых гибких уретеронефроскопов – прорыв в эндouroлогии. Рутинное выполнение гибкой уретеропиелоскопии в клинической практике подразумевает значительные расходы на первоначальное приобретение и последующее дорогостоящее техническое обслуживание эндоскопов. Помимо этого, плазменная стерилизация не всегда позволяет

### Summary:

#### Comparison of disposable flexible ureteroscopes with flexible video and digital ureteroscopes

N.K. Gadjiyev, A.B. Gadjiyeva, R.A. Mollaev, D.S. Gorelov, V.A. Malkhasyan, D.A. Mazurenko, S.H. Al-Shukri, S.B. Petrov

**Relevance.** The appearance of disposable flexible ureteroscope on the market is a significant breakthrough in endourology. Routine implemen-

добиться полной стерильности в рабочем канале инструмента, что может приводить к развитию инфекционно-воспалительных осложнений с тяжелыми последствиями для пациента. Надежная (и рекомендуемая производителем как основной метод) стерилизация гибких уретеронефроскопов возможна с применением метода газовой стерилизации, например, с применением этилена оксида (ЕО). Однако этот метод мало распространен и подразумевает длительный период дегазации гибкого эндоскопа (не менее 30 часов после завершения цикла стерилизации), что сокращает возможную частоту применения последнего. Решение двух выше-названных проблем – разработка одноразовых моделей гибких уретеронефроскопов.

**Цель.** Оценить преимущества и недостатки новых одноразовых гибких уретеронефроскопов: LithoVue™, NeoFlex™, Polyscope™, Pusen™, SemiFlex Scope™, Flexor Vue™ и сравнить их с оптоволоконным и цифровым многоразовым гибким уретеронефроскопом производства компании KARL STORZ.

**Материалы и методы.** Выполнен поиск литературы по одноразовым уретеронефроскопам по двум поисковым базам: PUBMED и Google Scholar. Поисковые фразы: single-use ureteroscope, novel ureteroscope, flexible ureteroscope, retrograde nephroscope, disposable ureteroscope. Проведен сравнительный анализ одноразовых гибких уретеронефроскопов с гибким оптоволоконным и цифровым уретеронефроскопом от компании KARL STORZ. Параметры анализа: легкость манипулирования в почке, изменение управления с введенным в рабочий канал дополнительным инструментом (проводник или корзинка), оптические характеристики, система ирригации, финансовая рентабельность.

**Результаты.** Одноразовые гибкие уретеронефроскопы сопоставимы с многоразовыми уретеронефроскопами по легкости управления в полостной системе почки, качеству изображения, углу отклонения с учетом наличия или отсутствия дополнительных инструментов в рабочем канале. В отношении дробления камней нижней группы чашечек почки оптоволоконный уретеронефроскоп Flex-X2 (KARL STORZ) продемонстрировал свое превосходство. Рентабельность, при условии готовности начального капиталовложения в приобретение Flex-X2, также на стороне многоразового инструмента: средняя продолжительность «жизни» инструмента – 21 час., ремонт-замена – около 350 000 руб., что, при условии начальной стоимости одноразовых уретеронефроскопов от 50 до 90 000 руб., более экономически выгодно предложение.

**Заключение.** Появление одноразовых гибких уретеронефроскопов, несомненно, прорыв в эндouroлогии. Они рекомендованы к использованию, однако улучшение управляемости в почке и снижение цены привели бы к их широкому применению в клинической практике.

*Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.*

tation of flexible ureteropyeloscopy in clinical practice implies significant costs for initial acquisition and subsequent expensive maintenance of endoscopes. In addition, after plasma sterilization it is not always possible to achieve complete sterility in the working channel of the instrument, which can lead to the development of infectious and inflammatory complications with severe consequences for the patient. Reliable (and recommended by the manufacturer as the main method) site sterilization of ureteroscopes is possible using the method of gas sterilization, for example, with the use of ethylene oxide (EO), however, this sterilization method is rarely used and implies a long period of airing of a flexible endoscope (at least 30 hours after sterilization cycle), which reduces the possible frequency of application of the ureteroscope. The solution of the two above-mentioned problems was the development of disposable models of flexible ureteroscope.

**Purpose.** To evaluate the advantages and disadvantages of the new disposable flexible ureteroscopes: LithoVue™, NeoFlex™, Polyscope™, Pusen™, SemiFlex Scope™, Flexor Vue™ and compare them with the fiber and digital reusable flexible ureteroscope manufactured by KARL STORZ.

**Materials and methods.** A literary search for information on disposable ureteroscopes was carried out on two search bases: PUBMED and Google Scholar. As search phrases used: single-use ureteroscope, novel ureteroscope, flexible ureteroscope, retrograde nephroscope, disposable ureteroscope. A comparative analysis of disposable flexible ureteroscopes with flexible fiber-optic and digital ureteroscope from KARL STORZ was carried out. The following parameters were analyzed: ease of manipulation in the kidney, change in control with an additional tool inserted into the working channel (conductor or basket), optical characteristics, irrigation system, and financial profitability.

**Results.** Disposable flexible ureteroscopes are comparable to reusable ureteroscope in terms of ease of management in the renal cavity system, image quality, angle of deflection, taking into account the presence or absence of additional tools in the working channel. With regard to the crushing of the stones of the lower group of cups, the fiber optic ureteroscope Flex-X2 (KARL STORZ) demonstrated its superiority. The profitability, subject to the readiness of the initial investment in the purchase of Flex-X2, also turned out to be on the side of a reusable instrument: the average lifetime of the instrument is 21 hours, and repair-replacement will require about 350 thousand rubles, which, given the initial cost of disposable ureteroscopes from 50 to 90 thousand rubles, is more economically advantageous offer.

**Conclusion.** The appearance of disposable flexible ureteroscope is undoubtedly a breakthrough in endourology. Disposable ureteroscopes may be recommended for use, but improved kidney control and lower prices would lead to a wider use of them in clinical practice.

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

## ЛИТЕРАТУРА

1. Bagley DH. Development of the Ureteroscope. In: Patel S., Moran M., Nakada S. (eds). The History of Technologic Advancements in Urology. Chapter 4. Springer 2017. P. 37-48. doi.org/10.1007/978-3-319-61691-9\_4
2. Marshall VF. Fiber optics in urology. *J Urol* 1964;91(1):110-114& doi.org/10.1016/s0022-5347(17)64066-7
3. Assimos D, Krambeck A, Miller NL, Monga M, Murad MH, Nelson CP, et al. Surgical Management of Stones: American Urological Association/Endourological Society Guideline, PART II. *J Urol* 2016;196(4):1161-1169. doi.org/10.1016/j.juro.2016.05.091. Epub 2016 May 27.
4. Abbott JE, Sur RL. Ureterorenoscopy: current technology and future outlook. *Minerva Urol Nefrol* 2016;;68(6):479-495.
5. Doizi S, Traxer O. Flexible ureteroscopy: technique, tips and tricks. *Urolithiasis* 2018;46(1):47-58. doi.org/10.1007/s00240-017-1030-x. Epub 2017 Dec 8.
6. Türk C, Petrik A, Sarica K, Seitz C, Skolarikos A, Straub M, et al. EAU guidelines on interventional treatment for urolithiasis. *Eur Urol* 2016;Mar;69(3):475-482doi.org/10.1016/j.eururo.2015.07.041. Epub 2015 Sep 4.
7. Collins JW, Keeley FXJr, Timoney A. Cost analysis of flexible



## ЛИТЕРАТУРА

- ureterorenoscopy. *BJU Int* 2004;May;93(7):1023–1026. doi.org/10.1111/j.1464-410x.2003.04774.x
8. Emiliani E, Traxer O. Single use and disposable flexible ureteroscopes. *Curr Opin Urol* 2017;27(2):176–181. doi.org/10.1097/MOU.0000000000000371
9. Buttice S, Sener TE, Netsch C, Emiliani E, Pappalardo R, Magno C. LithoVue™: A new single-use digital flexible ureteroscope. *Cent Eur J Urol* 2016;69(3):302–305. doi.org/10.5173/ceju.2016.872
10. Usawachintachit M, Isaacson DS, Taguchi K, Tzou DT, Hsi RS, Sherer BA, et al. A Prospective Case-Control Study Comparing LithoVue, a Single-Use, Flexible Disposable Ureteroscope, with Flexible, Reusable Fiber-Optic Ureteroscopes. *J Endourol* 2017;31(5):468–475. doi.org/10.1089/end.2017.0027
11. Doizi S, Kamphuis G, Giusti G, Andreassen KH, Knoll T, Osther PJ, et al. First clinical evaluation of a new single-use flexible ureteroscope (LithoVue™): a European prospective multicentric feasibility study. *World J Urol* 2017;35(5):809–818. doi.org/10.1007/s00345-016-1936-x
12. Proietti S, Dragos L, Molina W, Doizi S, Giusti G, Traxer O. Comparison of New Single-Use Digital Flexible Ureteroscope Versus Nondisposable Fiber Optic and Digital Ureteroscope in a Cadaveric Model. *J Endourol* 2016;30(6): 655–659. doi.org/10.1089/end.2016.0051
13. Tom WR, Wollin DA, Jiang R, Radvak D, Simmons WN, Preminger GM et al. Next-Generation Single-Use Ureteroscopes: An In Vitro Comparison. *J Endourol* 2017;Dec;31(12): 1301–1306. doi.org/10.1089/end.2017.0447
14. Bader MJ, Gratzke C, Walther S, Schlenker B, Tilki D, Hocaoglu Y, et al. The PolyScope: a modular design, semidisposable flexible ureterorenoscopy system. *J Endourol* 2010;24(7):1061–1066. doi.org/10.1089/end.2010.0077
15. Giusti G, Taverna G, Zandegiacomo S, Bonvissuto G, Benetti A, Centrella D, et al. V32 POLYSCOPE™, the first disposable flexible ureteroscope: a breakthrough in flexible endoscopy. Video session 5. *Endourology. Eur Urol Suppl* 2011;10(2):351. doi.org/10.1016/s1569-9056(11)61121-4
16. Gu SP, Huang YT, You ZY, Zhou X, Lu YJ, He CH, et al. Clinical effectiveness of the PolyScope™ endoscope system combined with holmium laser lithotripsy in the treatment of upper urinary calculi with a diameter of less than 2 cm. *Exp Ther Med* 2013;6(2):591–595. doi.org/10.3892/etm.2013.1184
17. Salvado JA, Velasco A, Olivares R, Cabello JM, Díaz M, Moreno S. PD35-11. New digital single-use flexible ureteroscope (PUSEN™): first clinical experience. *J Urol* 2017;Apr;197(4):e667 doi.org/10.1016/j.juro.2017.02.1547
18. Boyle U, Oommen M, Thomas R, Lee BR. In vitro comparison of a disposable flexible ureteroscope and conventional flexible ureteroscopes. *J Urol* 2009;182(5):2347–2351. doi.org/10.1016/j.juro.2009.07.031
19. Schlager D, Hein S, Obaid MA, Wilhelm K, Miernik A, Schoenthaler M. Performance of single-use FlexorVue vs reusable BoVision ureteroscope for visualization of calices and stone extraction in an artificial kidney model. *J Endourol* 2017;Nov;31(11):1139–1144. doi.org/10.1089/end.2017.0454. Epub 2017 Nov 7.
20. Multescu R, Geavlete B, Geavlete P. A new era: performance and limitations of the latest models of flexible ureteroscopes. *Urology* 2013;82(6):1236–1239. doi.org/10.1016/j.urology.2013.07.022
21. Taguchi K, Harper JD, Stoller ML, Duty BD, Sorensen MD, Sur RL, et al. Identifying factors associated with need for flexible ureteroscope repair: a Western Endourology Stone (WEST) research consortium prospective cohort study. *Urolithiasis* 2017;Dec;9:1–8. doi.org/10.1007/s00240-017-1013-y22.
22. Abraham JB, Abdelshehid CS, Lee HJ, Box GN, Deane LA, Le T, et al. Rapid communication: effects of Steris 1 sterilization and Cidex ortho-phthalaldehyde high-level disinfection on durability of new-generation flexible ureteroscopes. *J Endourol* 2007;Sep;21(9):985–992. doi.org/10.1089/end.2007.0181
23. Fojecki G, Hennesey D, Lawrentschuk N, Bolton D. The health-care economics of single use versus reusable flexible ureteroscopes - do they add up? *Eur Urol Suppl* 2016;15(5):e1263. doi.org/10.1016/s1569-9056(16)15089-4
24. Knudsen B, Miyaoka R, Shah K, Holden T, Turk TM, Pedro RN, et al. Durability of the next-generation flexible fiberoptic ureteroscopes: a randomized prospective multi-institutional clinical trial. *Urology* 2010;75(3):534–538doi.org/10.1016/j.urology.2009.06.093
25. Monga M, Best S, Venkatesh R, Ames C, Lee C, Kuskowski M, et al. Durability of flexible ureteroscopes: a randomized, prospective study. *J Urol* 2006;176(1):137–141. doi.org/10.1016/s0022-5347(06)00575-1
26. Dragos LB, Somani BK, Sener ET, Buttice S, Proietti S, Ploumidis A, et al. Which Flexible Ureteroscopes (Digital vs. Fiber-Optic) Can Easily Reach the Difficult Lower Pole Calices and Have Better End-Tip Deflection: In Vitro Study on K-Box. A PETRA Evaluation. *J Endourol* 2017;31(7):630–637. doi.org/10.1089/end.2017.0109
27. Ozimek T, Schneider MH, Hupe MC, Wiessmeyer JR, Cordes J, Chlosta PL, et al. Retrospective cost analysis of a single-center reusable flexible ureterorenoscopy (fURS) program: a comparative cost simulation of disposable fURS as an alternative. *J Endourol* 2017; Dec31(12):1226–1230. doi.org/10.1089/end.2017.0427
28. Taguchi K, Usawachintachit M, Tzou DT, Sherer BA, Metzler I, Isaacson D, et al. Micro-Costing Analysis Demonstrates Comparable Costs for LithoVue Compared to Reusable Flexible Fiberoptic Ureteroscopes. *J Endourol* 2018;Apr;32(4):267–273. doi.org/10.1089/end.2017.0523
29. Davis NF, McGrath S, Quinlan M, Jack G, Lawrentschuk N, Bolton DM. Carbon footprint in flexible ureteroscopy: a comparative study on the environmental impact of reusable and single-use ureteroscopes. *J Endourol* 2018;Mar;32(3):214–217. doi.org/10.1089/end.2018.0001
30. Davis NF, Quinlan MR, Browne C, Bhatt NR, Manecksha RP, D'Arcy FT, et al. Single-use flexible ureteropyeloscopy: a systematic review. *World J Urol* 2018;Apr;36(4):529–536. doi.org/10.1007/s00345-017-2131-4

*Первая скрипка  
в дистанционном  
образовании!*



Непрерывное профессиональное образование в урологии - [UroEdu.ru](http://UroEdu.ru)



- Лекции ведущих российских и зарубежных лидеров
- Отсутствие затрат на проезд, проживание во время курса
- Возможность получить продолженное образование в любое удобное время, в удобном месте
- Получение документов установленного образца

# Эффективность применения цитратной смеси «Блемарен» при мочекишлом нефролитиазе

**И.А. Абоян, В.А. Скар, С.В. Павлов**

Муниципальное бюджетное учреждение здравоохранения «Клинико-диагностический центр «Здоровье», Ростов-на-Дону», Россия

## Сведения об авторах:

Абоян И.А. – д.м.н., профессор, главный врач МБУЗ Клинико-диагностического Центра «Здоровье», e-mail: aboyan@center-zdorovie.ru

Aboyan I.A. – Dr.Sc., Professor, Chief Physician of the MBUZ KDC "Zdorovie", e-mail: aboyan@center-zdorovie.ru

Скар В.А. – врач-уролог, МБУЗ КДЦ «Здоровье», Ростов-на-Дону, Россия, e-mail: vitksnar@aanet.ru; sknar@center-zdorovie.ru

Sknar V.A. – urologist, MBUZ KDC «Zdorovie», e-mail: vitksnar@aanet.ru; sknar@center-zdorovie.ru

Павлов С.В. – к.м.н., зав. организационно-методическим отделом МБУЗ КДЦ «Здоровье», Ростов-на-Дону, Россия, e-mail: pavlovsvzdorovie@yandex.ru

Pavlov S.V. – PhD, Head of organizational-methodical department MBUZ KDC «Zdorovie», e-mail: pavlovsvzdorovie@yandex.ru

**М**очекаменная болезнь (МКБ) имеет высокую медико-социальную значимость, что обусловлено достаточно высокой заболеваемостью, достигающей 10% в мире, ее ежегодным ростом во многих странах и поражением наиболее трудоспособной части населения [1].

В Российской Федерации в 2012 году заболеваемость МКБ составила 550,5 человек на 100 тыс. населения, а ее прирост за период с 2002 по 2012 год превысил 25% [2]. Распространенность мочекишлых камней во всем мире варьирует от 5 до 40% и меняется географически, так в Северной Америке она колеблется от 5 до 10%, а в Израиле составляет 40% [3-5].

В структуре заболеваемости МКБ отмечается увеличение частоты мочекишлого нефролитиаза до 20-30%, что может быть обусловлено ростом продолжительности жизни людей, гиподинамией, ведущей к нарушению пуринового обмена, повышенным потреблением белковых продуктов и алкоголя.

Соотношение мочекишлых конкрементов по результатам исследования состава уролитов за последние годы составило 11,9-30,5% [7-10].

Многочисленные исследования говорят о высокой эффективности литолиза мочекишлых конкре-

ментов при помощи цитратных смесей (Блемарен и другие) [11-17].

Согласно рекомендациям Европейской ассоциации урологов, методом выбора неинвазивного хирургического лечения конкрементов до 2 см может служить дистанционная ударно-волновая литотрипсия (ДЛТ) [11,18].

Большинство авторов указывает на то, что эффективность данной процедуры зависит от величины и плотности конкремента [6,14,17,19] наряду с отдельными негативными оценками такой корреляции [21].

В последние годы все большее внимание уделяется влиянию цитратных препаратов на плотность конкрементов и результаты последующего курса дистанционной литотрипсии (ДЛТ). В большинстве работ отмечено повышение эффективности и сокращение сроков проведения курса ДЛТ в результате применения цитратов [14,16,19, 21].

Цель исследования заключается в изучении эффективности литолиза и динамики плотности мочекишлых и смешанных конкрементов при проведении терапии с применением цитратных смесей.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Нами проведено исследование группы, состоящей из 30 пациентов (14 женщин и 16 мужчин в возрасте

27-64 лет) с мочекишлым нефролитиазом. Размеры конкрементов колебались от 8 мм до 22 мм, отсутствовали признаки обструктивной уропатии. Выполнялась мультиспиральная компьютерная томография (МСКТ) почек на аппаратах Siemens Somatom Definition AS 64 и AS 40 всем пациентам до начала терапии, через 3 месяца и после окончания 6-месячного курса лечения (при наличии конкремента через 3 месяца по данным МСКТ).

Диагноз мочекишлого (уратного) нефролитиаза устанавливался при наличии у пациента низкой плотности камня (138-600 НУ) при МСКТ почек; рентгеннегативных конкрементов на обзорной урографии или при выполнении топографического снимка перед проведением МСКТ почек, результатам рентгенофазового анализа (РФА) мочевых камней, которые отошли ранее или были получены в результате литотрипсии, литоэкстракции или оперативного лечения до настоящего курса лечения, наличия гиперурикемии и/или гиперурикурии. Все больные получали цитратную смесь Блемарен 3 раза в день, в индивидуальной рН-зависимой дозе от 0,5 таблетки до 1,5 – 2 таблеток 3 раза в день в течение курса литолиза (3-6 мес.).

При наличии гиперурикемии и/или гиперурикурии в течение курса литолиза назначался также



аллопуринол 100 – 200 мг в день, как правило, в один прием. Некоторым больным рекомендовался двукратный прием аллопуринола при наличии жалоб на дискомфорт в области желудка при однократном приеме препарата. При этом суточная доза аллопуринола зависела от степени гиперурикемии и/или гиперурикурии и была минимально необходимой для нормализации уровня мочевой кислоты в крови и/или моче.

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Полное растворение конкрементов наступило у 22 пациентов (73,3%). В 6 случаях (20%) наступило уменьшение размеров конкремента (табл. 1). Из них у трех больных камни уменьшились в размерах и отошли естественным путем. Трем оставшимся пациентам с уменьшением размера камня выполнена ДЛТ конкрементов. Нами отмечена большая эффективность растворения конкремента при размерах последнего менее 1 см.

**Таблица 1. Результаты литолиза мочекаменных конкрементов с применением Блемарена**

Результат	n	%
Полное растворение	22	73,3
Частичное растворение	6	20
Отсутствие растворения	2	6,7
Всего	30	100

Что касается двух случаев отсутствия эффекта от проводимого курса литолиза, то в одном случае успешно проведена ДЛТ. Плотность данного конкремента после курса литолиза незначительно снизилась (на 6 ед. НУ). Анализ фрагментов камня показал сочетание дигидрата мочевой кислоты и апатита в соотношении 70% и 30%. Второму пациенту выполнена лазерная нефролитотрипсия. РФА этого конкремента выявил наличие урицита и нерастворимого урата натрия в соотношении 60%:40%. Плотность камня в данном случае

также снизилась незначительно – на 3 ед. НУ.

В исследуемой группе нами была изучена взаимосвязь между эффективностью лечения, плотностью конкремента до и после лечения и степенью снижения плотности камня в зависимости от состава конкрементов по данным рентгенофазового анализа. Плот-

ность и состав конкрементов пациентов, у которых отмечено полное растворение конкремента через 3 месяца, представлены в таблице 2.

Исходный состав конкрементов и степень снижения плотности конкрементов пациентов, у которых отмечено полное растворение конкремента через 6 месяцев, представлены в таблице 3. ■

**Таблица 2. Исходные плотность и состав конкрементов пациентов, у которых отмечено полное растворение конкремента через 3 мес.**

№	пациент №	Плотность конкрементов	Состав конкрементов (РФА)
1	1	296	
2	2	370	80–90% урицит (безводная мочевая кислота) и 10–20% дигидрат мочевой кислоты
3	4	382	примерно в равных количествах содержатся урицит и дигидрат мочевой кислоты
4	6	138	
5	7	218	
6	10	290	60% дигидрат мочевой кислоты и 40% урицит
7	12	390	80% урицит и 20% дигидрат мочевой кислоты
8	13	196	
9	18	384	90% урицит и 10% дигидрат мочевой кислоты
10	25	210	
11	30	282	
Средняя плотность конкрементов НУ		286,9	

**Таблица 3. Состав конкрементов и степень снижения плотности конкрементов пациентов, у которых отмечено полное растворение конкремента через 6 мес.**

№ п/п	пациент №	Плотность конкрементов	Плотность конкрементов после лечения	Степень снижения плотности конкрементов	Состав конкрементов (РФА)
1	3	420	300	120	дигидрат мочевой кислоты, около 90%, немного урицита, около 10%; урицит 90% и урат аммония 10%, возможна примесь дигидрата мочевой кислоты
2	5	484	320	164	
3	9	388	240	148	урицит и немного дигидрата мочевой кислоты, возможны следы урата кальция
4	14	226	136	90	урицит
5	15	290	150	140	
6	16	328	180	148	80% урицит и 20% дигидрат мочевой кислоты
7	21	324	220	104	
8	22	388	234	154	
9	23	412	303	109	
10	28	340	310	30	
11	29	360	308	52	
Средняя плотность конкрементов НУ		360	245,5		
Средняя степень снижения плотности конкрементов				114,5	

Плотность, степень ее снижения и состав конкрементов пациентов, у которых отмечено частичное растворение конкрементов, представлены в таблице 4.

Плотность, степень ее снижения и состав конкрементов пациентов, у которых не отмечено растворения конкрементов, представлены в таблице 5. Для данных пациентов характерна относительно высокая плотность конкрементов и низкая степень снижения плотности конкрементов.

Как видно из таблиц 2-5, наилучшие результаты отмечены при литолизе монофазных мочекаислых конкрементов. С возрастанием плотности конкрементов снижается доля пациентов с успешным литолизом и удлиняются сроки процесса растворения.

В таблице 6 представлена динамика плотности конкрементов в процессе литолиза у пациентов, получавших цитратную смесь Блемарен в течение 6 месяцев (полное растворение, частичное растворение и отсутствие растворения).

Как видно из таблицы, в процессе лечения плотность конкрементов существенно снижалась, в среднем на 89 ед. НУ (31,6%).

При проведении исследования нами отмечено снижение уровня плотности конкрементов при проведении терапии цитратным препаратом Блемарен у всех пациентов, при этом плотность камней по данным МСКТ у всех пациентов с успешным литолизом составляла менее 500 НУ.

На рисунке 1 представлена зависимость между средней плотностью конкрементов и результатами литолиза



Рис. 1. Зависимость между средней плотностью конкрементов и результатами литолиза

**Таблица 4. Плотность, степень снижения плотности и состав конкрементов пациентов, у которых отмечено частичное растворение конкрементов**

№ п/п	пациент №	Плотность конкрементов	Плотность конкрементов после лечения	Степень снижения плотности конкрементов	Состав конкрементов (РФА)*
1	11	510	450	60	дигидрат мочевой кислоты 85-90% и 10-15% апатита
2	17	524	518	6	дигидрат мочевой кислоты 50% и апатит 50%
3	19	530	450	80	урицит и 5-10% вевеллита (моногидрата оксалата кальция); после 800 °С – остаток около 5-10%, оксид кальция
4	20	580	510	70	урицит и 10% вевеллит (моногидрат оксалата кальция)+урат кальция5%
5	24	580	510	70	85% урицит+и 15% вевеллит (моногидрат оксалата кальция)
6	26	536	477	59	дигидрат мочевой кислоты 85% + вевделит 5% +апатит 10%
Средняя плотность конкрементов НУ		543,3	485,8		
Средняя степень снижения плотности конкрементов				52,5	

**Таблица 5. Плотность, степень снижения плотности и состав конкрементов пациентов, у которых не отмечено растворение конкрементов**

№ п/п	пациент №	Плотность конкрементов	Плотность конкрементов после лечения	Степень снижения плотности конкрементов	Состав конкрементов (РФА)*
1	8	524	518	6	дигидрат мочевой кислоты 50% и апатит 50%
2	27	390	387	3	60% урицит и 40% урат натрия
Средняя плотность конкрементов НУ		457	452,5		
Средняя степень снижения плотности конкрементов				4,5	

**Таблица 6. Динамика плотности конкрементов в процессе литолиза у пациентов, получавших цитратный препарат Блемарен в течение 6 месяцев (полное растворение, частичное растворение и отсутствие растворения)**

№ п/п	пациент №	Плотность конкрементов до лечения (НУ)	Плотность конкрементов после 6 мес. лечения (НУ)	Степень снижения плотности конкрементов(НУ)
1	3	420	300	120
2	5	484	320	164
3	8	524	518	46
4	9	388	240	148
5	11	510	450	60
6	14	226	136	90
7	15	290	150	140
8	16	328	180	148
9	17	524	518	6
10	19	530	450	80
11	20	580	510	70
12	21	324	220	104
13	22	388	234	154
14	23	412	303	109
15	24	580	510	70
16	26	536	477	59
17	27	390	387	3
18	28	340	310	30
19	29	360	308	52
Средняя плотность конкрементов НУ		432	343,2	
Средняя степень снижения плотности конкрементов				87 (31,6%)

тами литолиза (степень и сроки растворения конкрементов).

Наше исследование также выявило прямо пропорциональную

Средняя степень снижения плотности конкрементов в процессе литолиза (НУ)



Рис. 2. Средняя степень снижения плотности конкрементов в процессе литолиза

зависимость между средней степенью снижения плотности конкрементов в процессе лечения и результатами литолиза, то есть степенью и сроками растворения конкрементов (рис. 2).

## ВЫВОДЫ

Литолиз мочекаислых конкрементов с применением цитратной смеси (Блемарен) является высокоэффективным нетравматичным методом лечения пациентов.

В процессе лечения отмечено существенное снижение плотности мочекаислых и смешанных конкрементов.

Отмеченное снижение плотности оказалось более выраженным при проведении литолиза монофазных (однокомпонентных) мочекаислых конкрементов.

Кроме того, нами отмечено, что данный вид лечения оказался высокоэффективным при плотности камня по данным МСКТ менее 500 НУ. ■

**Ключевые слова:** мочекаменная болезнь, мочекаислый нефролитиаз, литолиз мочекаислых камней, плотность мочекаислых конкрементов, цитратные смеси, Блемарен, рентгенофазовый анализ мочекаислых камней.

**Key words:** urolithiasis, uric acid urolithiasis, litholysis of urinary stones, density of urinary concretions, citrate mixtures, Blemaren, X-ray phase analysis of urinary stones.

### Резюме:

Мочекаменная болезнь (МКБ) имеет высокую медико-социальную значимость, что обусловлено достаточно высокой заболеваемостью, достигающей 10% в мире и ее ежегодным ростом во многих странах. В последние годы наблюдается увеличение частоты мочекаислого нефролитиаза, что связано с изменением характера питания и образа жизни. Целью нашего исследования было изучить эффективность нисходящего литолиза цитратными смесями и динамику плотности мочекаислых и смешанных конкрементов.

**Материалы и методы.** Нами проведено исследование группы из 30 пациентов (14 женщин и 16 мужчин в возрасте 27-64 лет) с мочекаислым нефролитиазом. Все больные получали цитратную смесь (Блемарен) в индивидуальной рН-зависимой дозе от 0,5 таблетки до 1,5 – 2 таблеток 3 раза в день. Для коррекции гиперурикемии и/или гиперурикурии назначался аллопуринол 100 мг 1-2 раза в день.

**Результаты.** Полное растворение конкрементов наступило у 22 пациентов (73,3%). В 6 случаях (20%) наступило уменьшение размеров конкремента. Из них у трех больных камни уменьшились и отошли с мочой самостоятельно. Трех оставшимся пациентам с уменьшением размера камня выполнена ДЛТ конкрементов. Нами отмечена зависимость эффективности растворения конкремента от его размера. В исследуемой группе нами также изучена взаимосвязь между эффективностью лечения, плотностью конкремента до и после лечения и степенью снижения плотности конкрементов и состав конкрементов по данным рентгенофазового анализа.

**Выводы.** При проведении исследования нами отмечено снижение уровня плотности конкрементов на фоне терапии цитратными смесями у всех пациентов. Получено полное растворение камней у 73,3% пациентов, при этом следует отметить, что плотность камня у них составляла менее 500 НУ.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

### Summary:

#### Efficacy of citrate drug «Blemaren» in urate nephrolithiasis

I.A. Aboyan, V.A. Sknar, S.V. Pavlov

Urolithiasis has high medical and social significance, which is accounted by its high incidence, which is up to 10% worldwide and is continuously growing in many countries. Recently, the increase in the incidence of uric acid nephrolithiasis has been recorded, which is connected to the change in eating habits and lifestyle. The aim of our study was to investigate the effectiveness of the descending litholysis using citrate mixtures and to study the dynamics of the density of uric acid and mixed concretions.

**Materials and methods.** We studied the group of 30 patients (14 females and 16 males at the age of 27-64 years) with uric acid nephrolithiasis. All patients have been receiving citrate drug Blemaren in an individually-adjusted, pH-dependent dose from 1/2 of the tablet to 1.5-2 tablets three times a day. In order to correct hyperuricemia and/or hyperuricuria, allopurinol was prescribed: 100 mg 1-2 times per day.

**Results.** Complete dissociation of concretions was observed in 22 patients (73.33%). In 6 cases (20%), the decrease in concretion size was observed. In 3 patients among them, the stones were discharged without any medical aid. In the remaining 3 patients with the decrease in stone size, distant lithotripsy was performed. We noted the dependency of the effectiveness of concretion dissociation on their size. Using X-ray phase analysis, we also studied the correlation between the effectiveness of treatment and concretion density before and after the treatment and the decrease in concretion density and the concretion composition.

**Conclusions.** During our study we revealed the decrease in the concretion density as a result of citrate mixture therapy in all patients. Complete concretion dissociation was achieved in 73.3% of patients. In these patients, the density of stones was less than 500 HU.

Authors declare lack of the possible conflicts of interests.



## ЛИТЕРАТУРА

1. Yasui T, Ando R, Okada A. Et al. Epidemiology of urolithiasis for improving clinical practice. *Hinyokika Kyo*. 2012. Vol. 58, (12):697-701.
2. Аполихин О.И., Сивков А.В., Москалева Н.Г., Солнцева Т.В., Комарова В.А. Анализ уронефрологической заболеваемости и смертности в Российской Федерации за десятилетний период (2002-2012гг.) по данным официальной статистики. // *Экспериментальная и клиническая урология*. 2014; (2):2-12
3. Gutman AB, Yu TF. Uric acid nephrolithiasis. *Am J Med* 1968; 45: 756.
4. Hesse A, Schneider HJ, Berg W, Hienzsch E. Uric acid dihydrate as urinary calculus component. *Invest Urol* 1975; 12: 405.
5. Scholz D, Schwille PO, Ulbrich D. et al. Composition of renal stones and their frequency in a stone clinic: relationship to parameters of mineral metabolism in serum and urine. *Urol Res* 1979; 7: 161.
6. Grenabo L, Hedelin H, Pettersson S. The severity of infection stones compared to other stones in the upper urinary tract. *Scand J Urol Nephrol* 1985; 19: 285.
7. Константинова О.В., Шадеркина В.А. Эпидемиологическая оценка мочекаменной болезни в амбулаторной урологической практике. *Экспериментальная и клиническая урология*. 2015;(1): 11-14
8. Скарн В. А., Абоян И.А., Шукаев И.Л., Павлов С.В., Золотухин Д.А. Исследование состава 2200 мочевых конкрементов с использованием усовершенствованного рентгенофазового анализа: наш опыт. Материалы 1-й научно-практической конференции урологов Северо-Западного федерального округа РФ «Актуальные вопросы урологии», С-Пб. 2015.с. 111
9. Spivacow FR, Del Valle EE, Lores E. et al. Kidney stones: Composition, frequency and relation to metabolic diagnosis. *Medicina* 2016;76(6):343-346
10. D'Alessandro M., Gennaro G., Tralongo P. et al. Fourier Transform Infrared Analysis of Urinary Calculi and Metabolic Studies in a Group of Sicilian Children, *Iranian J Kid Dis*. 2017;(3)209-216
11. Пытель Ю.А. Золотарев И.И. Уратный нефролитиаз, Москва, Медицина, 1995. 90 с.
12. С.Х. Аль-Шукри, М.Н. Слесаревская, И.В. Кузьмин. Литолитическая терапия уратного нефролитиаза, *Урология*. 2016;(2): 23-27
13. Слесаревская М. Н., И. В. Кузьмин, Аль-Шукри С. Х. Литолитическая терапия мочекаменной болезни. *Урологические ведомости* 2015;(1):112-11319.
14. Руденко В.И., Рапопорт Л.М., Кузьмичева Г.М. Современные аспекты цитратного литолиза. *Эффективная фармакотерапия*, 2017; 24,С. 10-12.
15. Аляев Ю.Г., Кузьмичева Г.М., Рапопорт Л.М., Руденко В.И. Современные аспекты цитратной терапии у больных мочекаменной болезнью. *Врачебное сословие*, 2004;4. С.. 20-24.
16. Чистик Т. Цитратная терапия в амбулаторной практике мочекаменной болезни: фокус на Блемарен®. *Почки* 2015; 4 (14): 71-74.
17. Глыбочко П.В., Блюмберг Б.И., Основин О.В., Солдатенко М.В., Россоловский А.Н., Максимова А.В. Влияние плотности и размера конкремента на эффективность дистанционной литотрипсии на аппаратах Дорнье компакт Дельта и Сонолит. *Саратовский научно-медицинский журнал*, 2011;7,(S2):208.
18. Neisius A, et al. Shock wave lithotripsy: the new phoenix? *World J Urol* 2015 Feb; 33 (2): 213-221.
19. Аляев Ю.Г., Рапопорт Л.М., Руденко В.И. Цитратная терапия с целью подготовки к дистанционной литотрипсии. *Урология и нефрология* 2002;(4):20-23
20. Чехонацкая М.Л., Россоловский А.Н., Бобылев Д.А. Взаимосвязь показателей плотности и размеров конкрементов у больных нефролитиазом с эффективностью лечения методом дистанционной ударно-волновой литотрипсии, *Саратовский научно-медицинский журнал*, 2017;13(1):77-81
21. Аляев Ю.Г., Рапопорт Л.М., Руденко В.И. Цитратная терапия с целью подготовки к дистанционной литотрипсии. — *Урология* 2002;(4):20-23

## REFERENCES (2, 7-8, 11-17, 19-21)

2. Apolikhin O.I., Sivkov A.V., Moskaleva N.G., Solntseva T.V., Komarova V.A. Analiz uronefrologicheskoy zaboлеваemosti i smertnosti v Rossijskoj Federatsii za desyatiletnij period (2002-2012gg.) po dannym ofitsial'noj statistiki. // *Экспериментальная и клиническая урология* 2014. N 2. S. 2-12
7. Konstantinova O.V., SHaderkina V.A. EHpidemiologicheskaya otsenka mocheкаменnoj boleznii v ambulatornoj urologicheskoy praktike. *Экспериментальная и клиническая урология*. 2015, №1
8. Sknar V. A., Aboyan I.A., Shukaev I.L., Pavlov S.V., Zolotukhin D.A. Issledovanie sostava 2200 mochevykh konkrementov s ispol'zovaniem usovershenstvovannogo rentgenofazovogo analiza: nash opyt. Materialy 1-j nauchno-prakticheskoy konferentsii urologov Severo-Zapadnogo federal'nogo okruga RF «Aktual'nye voprosy urologii», s. 111
11. Pytel' YU.A. Zolotaryov I.I. Uratnyj nefrolitiaz, Moskva, Meditsina, 1995 s. 90
12. S.KH. Al'-SHukri, M.N. Slesarevskaya, I.V. Kuz'min. Litolicheskaya terapiya uratnogo nefrolitiaz, *Urologiya*, 2016;2, S. 23-27
13. Slesarevskaya M. N., I. V. Kuz'min, Al'-SHukri S. KH. Litolicheskaya terapiya mocheкаменnoj boleznii, *Urologicheskie vedomosti* 2015;1
14. Rudenko V.I., Rapoport L.M., Kuz'micheva G.M. Sovremennye aspekty tsitratnogo litoliza. *Effektivnaya farmakoterapiya*, 2017; 24, S. 10-12.
15. Alyaev YU.G., Kuz'micheva G.M., Rapoport L.M., Rudenko V.I. Sovremennye aspekty tsitratnoj terapii u bol'nykh mocheкаменnoj bolezn'yu. *Vrachebnoe soslovie*, 2004;4. S.. 20-24.
16. Chistik T. Tsitratnaya terapiya v ambulatornoj praktike mocheкаменnoj boleznii: fokus na Blemaren® *Pochki* 2015; 4 (14): 71-74.
17. Glybochko P.V., Blyumberg B.I., Osnovin O.V., Soldatenko M.V., Rossolovskij A.N., Maksimova A.V. Vliyanie plotnosti i razmera konkrementa na ehffektivnost' distantsionnoj litotripsii na apparatakh Dorn'e kompakt Del'ta i Sonolit, *Saratovskij nauchno-meditsinskij zhurnal*, 2011;7,(S2): 208
19. Alyaev YU.G., Rapoport L.M., Rudenko V.I., TSitratnaya terapiya s tsel'yu podgotovki k distantsionnoj litotripsii. *Urologiya i nefrologiya*. 2002, 4, S. 20-23
20. Chekhonatskaya M.L., Rossolovskij A.N., Bobilev D.A. Vzaimosvyaz' pokazatelej plotnosti i razmerov konkrementov u bol'nykh nefrolitiazom s ehffektivnost'yu lecheniya metodom distantsionnoj udarno-volnovoj litotripsii, *Saratovskij nauchno-meditsinskij zhurnal*, 2017; 13 (1) S. 77-81
23. Alyaev YU.G., Rapoport L.M., Rudenko V.I. TSitratnaya terapiya s tsel'yu podgotovki k distantsionnoj litotripsii. — M., 2003. *Urologiya* 2002;(4):20-23

# Не держи камень в почках!



ОТПУСК  
БЕЗ  
РЕЦЕПТА

## Блемарен®

из группы щелочных цитратов



Применяется при  
камнях в почках:

- ✓ Уратных
- ✓ Оксалатных
- ✓ Смешанных\*

\* При содержании оксалатов менее 25%.

Регистрационное удостоверение ЛСР – 001331/07 от 28.06.2011.

115114, г. Москва, ул. Летниковская, д. 16, оф. 306.  
Тел.: +7 (499) 579-33-70, факс: +7 (499) 579-33-71  
[www.esparma.ru](http://www.esparma.ru)

**esparma®**

Сделано в Германии

# Русскоязычная версия Висконсинского опросника для оценки качества жизни у пациентов с мочекаменной болезнью (Wisconsin stone-QOL (WISQOL)): результаты пилотного исследования

**А.Ю. Шестаев, М.В. Паронников, В.В. Протощак, Л.М. Синельников, Е.Г. Карпущенко, А.О. Киселев**

*Кафедра и клиника урологии ФГБВОУ ВО «Военно-медицинской академии имени С.М. Кирова» Министерства Обороны Российской Федерации, Санкт-Петербург*

## Сведения об авторах:

*Шестаев А.Ю. – д.м.н., доцент, зав. кафедрой урологии, ФГБВОУ ВПО «Военно-медицинской академии имени С.М. Кирова» Министерства Обороны Российской Федерации, Санкт-Петербург, e-mail: z\_karpushe@mail.ru*

*Shestaev A.Yu. - Dr. Sc., associate professor, head of Urological Department of the Military Medical Academy named after SM. Kirov of the Ministry of Defense of the Russian Federation, St. Petersburg, e-mail: z\_karpushe@mail.ru*

*Паронников М.В. – к.м.н., врач-уролог клиники урологии ФГБВОУ ВПО «Военно-медицинской академии имени С.М. Кирова» Министерства Обороны Российской Федерации, Санкт-Петербург, e-mail: paronnikov@mail.ru*

*Paronikov M.V. – PhD, urologist of the urological clinic of the Military Medical Academy named after S.M. Kirov of the Ministry of Defense of the Russian Federation, St. Petersburg, e-mail: paronnikov@mail.ru*

*Протощак В.В. – д.м.н., доцент, заместитель начальника кафедры урологии ФГБВОУ ВПО «Военно-медицинской академии имени С.М. Кирова» Министерства Обороны Российской Федерации, Санкт-Петербург, e-mail: protoshakurology@mail.ru*

*Protoshak V.V. – Dr. Sc., associate professor, deputy head of the Urological Department of the Military Medical Academy named after SM. Kirov of the Ministry of Defense of the Russian Federation, St. Petersburg, e-mail: protoshakurology@mail.ru*

*Синельников Л.М. – к.м.н., заведующий урологическим отделением клиники урологии ФГБВОУ ВПО «Военно-медицинской академии имени С.М. Кирова» Министерства Обороны Российской Федерации, Санкт-Петербург, e-mail: sinelurolog@mail.ru*

*Sinelnikov LM – PhD, head of the urological department of the Urological Clinic of the Military Medical Academy named after S.M. Kirov "of the Ministry of Defense of the Russian Federation, St. Petersburg, e-mail: sinelurolog@mail.ru*

*Карпущенко Е.Г. – адъюнкт кафедры урологии ФГБВОУ ВПО «Военно-медицинской академии имени С.М. Кирова» Министерства Обороны Российской Федерации, Санкт-Петербург, e-mail: kisart1993@yandex.ru*

*Karpushchenko Ye.G. – Adjunct of the Urological Department of the Military Medical Academy named after SM. Kirov of the Ministry of Defense of the Russian Federation, St. Petersburg, e-mail: kisart1993@yandex.ru*

**М**очекаменная болезнь (МКБ) на сегодняшний день является одной из главных проблем в урологии [1]. К отличительным особенностям этого заболевания следует отнести широкое распространение, высокие показатели рецидивирования, нередко осложненное течение с исходом в почечную недостаточность и инвалидизацию, что и обуславливает социальную значимость МКБ [2]. Полиэтиологичность в совокупности со сложными механизмами патогенеза определяет мультидисциплинарный подход к изучению ключевых вопросов диагностики и лечения уrolитиаза [3].

Рецидивное и прогрессирующее течение МКБ, а также необходимость активного удаления моче-

вых камней оказывает отрицательное воздействие на пациента [4]. Одним из основных объективных показателей успешного лечения уrolитиаза является, так называемое, «состояние, свободное от камней» или stone free rate (SFR), определяемое с помощью лучевых методов обследования [5]. Тем не менее, ни SFR, ни другие традиционные показатели не учитывают влияния заболевания на субъективное состояние самого пациента, а также его физический и психологический статус [6,7]. Таким комплексным индикатором, показывающим как сам пациент оценивает расстройство вследствие заболевания и насколько достигнуты цели лечения, может стать качество жизни (КЖ).

До недавнего времени, для оценки КЖ у больных уrolитиазом использовались опросники общего

профиля – SF-36, EORTC QLQ-C30 и другие. Однако применение подобных диагностических инструментов не гарантировало достоверную оценку КЖ и не учитывало специфические проявления МКБ [6].

Группой авторов, под руководством К. Penniston в 2013 г. разработан Висконсинский опросник (Wisconsin Stone Quality of Life Questionnaire, WISQOL) для оценки КЖ пациентов, страдающих мочекаменной болезнью (приложение 1) [8,9]. Позже, в 2016 г. данный инструмент прошел мультицентровое исследование в клиниках США и Канады и был успешно валидизирован [10].

*Цель работы* – провести валидацию русскоязычной версии Висконсинской анкеты WISQOL у пациентов, страдающих мочекамен-



ной болезнью, путем анализа психометрических свойств опросника, а также его культурную и языковую адаптацию.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В пилотном исследовании приняли участие 108 пациентов с мочекаменной болезнью – 96 (88,9%) мужчин и 12 (11,1%) женщин, прошедших лечение в клинике урологии Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова (г. Санкт-Петербург) с сентября 2017 по март 2018 г. Средний возраст обследованных был  $44,7 \pm 16,0$  лет (от 19 до 86 лет). Медиана продолжительности заболевания составила 3 года (минимум 1 месяц, максимум 49 лет). Всем пациентам проведено лечение, в том числе: медикаментозная камнеизгоняющая терапия – 20 (18,5%), пероральный хемолит – 3 (2,8%), оперативные методы лечения: дистанционная литотрипсия (ДЛТ) – 16 (14,8%), контактная уретеролитотрипсия (КЛТ) – 42 (38,9%), перкутанная нефролитолапаксия – 6 (5,6%) больным. 21 пациенту (19,4%) выполнялось несколько вариантов комбинированного лечения, из них: 10 (9,2%) – камнеизгоняющая терапия и ДЛТ, 9 (8,3%) – камнеизгоняющая терапия и КЛТ, 2 (1,9%) – ДЛТ и КЛТ. Хронический болевой синдром наблюдался у 80 пациентов (79,6%), почечная колика у 22 (20,4%). Множественные камни определялись в 36 (33,3%), случаях, камни чашек – в 8 (7,4%), камни лоханки – в 4 (3,7%), камни мочеточника – у 60 (55,5%) больных, из них: в верхней трети у 16 (14,8%), в средней трети – у 24 (22,2%), в нижней трети – у 20 (18,5%). Средний размер камня составил  $7,7 \pm 3,7$  мм.

Критерии включения в исследование:

1. Пациенты мужского и женского пола в возрасте от 18 лет;
2. Письменное согласие пациента на исследование;
3. Подтвержденный клиниче-

ский диагноз мочекаменной болезни на основании жалоб, анамнеза, лабораторных и инструментальных методов обследования (внутривенная урография, компьютерная томография), в том числе асимптоматическое течение болезни;

4. Пациенты, для кого русский язык является родным (свободное владение устным и письменным русским языком).

Критерии невключения в пилотное исследование:

1. Наличие сопутствующих заболеваний в фазе обострения или в стадии декомпенсации;
2. Отказ пациента от исследования;
3. Пациенты, не понимающие целей исследования.

Протокол исследования состоял из нескольких последовательных этапов (рис. 1) и проводился в соответствии с общепринятыми принципами, предложенными Научно-консультативным комитетом Фонда медицинских исходов (Scientific Advisory Committee of Medical Outcomes Trust) [11].



Рис 1. Этапы проведения исследования

**Структура опросника.** Оригинальный англоязычный опросник включает 28 вопросов, разделенных на 4 домена: социальное влияние (СВ), эмоциональное влияние (ЭВ), влияние на здоровье (ВЗ) и влияние на жизненную активность (ВЖ). СВ

посвящено 8 вопросов (3-й и 6-й блоки), ЭВ – 9 вопросов (4-й и 7-й блоки), ВЗ – 8 вопросов (2-й и 5-й блоки), ВЖ – 3 вопроса из 1-ого блока. Каждый вопрос оценивается по шкале Ликерта от 1 до 5, где 1 – определено верно/всегда, 5 – совсем неверно/никогда. С помощью опросника оценивается состояние пациента, связанное исключительно с наличием МКБ, в течение последних 4 недель. Заключительная часть опросника содержит 7 общих вопросов, предоставляющих важную информацию по заболеванию (наличие камней на момент анкетирования, наличие симптомов или других беспокоящих пациента событий в его жизни, обращение за неотложной помощью или же фактов госпитализации в связи с другим заболеванием, а также сведения о поле и возрасте). Больные отвечали на вопросы самостоятельно, в случае возникновения вопросов по формулировке или смыслу вопроса, им давались разъяснения, такие данные фиксировались. В исследовании пациенты заполняли анкеты WISQOL и SF-36 до и через 1 месяц после проведенного медикаментозного и/или оперативного лечения.

**Культурная и языковая адаптация.** После получения официального разрешения от авторов оригинальная версия WISQOL (вопросы и пояснения) была переведена независимо друг от друга двумя носителями русского языка: профессиональным переводчиком, специализирующимся на переводе медицинских текстов, и врачом с приемлемым уровнем владения английским языком. Далее двумя носителями английского языка осуществлен обратный перевод и в ходе обсуждения созданы промежуточные версии анкеты. Экспертный комитет урологов с участием лингвистов при анализе промежуточных вариантов сформулировал предварительную версию русскоязычного опросника, который апробирован

в пилотном тестировании при участии 25 пациентов (из них 20 мужчин и 5 женщин). Предлагалось оценить следующие критерии: ясность формулировок, возможность однозначного ответа, стилистическая простота, сложность для заполнения. После внесения изменений в формулировки вопросов опросника была утверждена его окончательная тест-версия (приложение №1).

Оценка психометрических свойств WISQOL включала в себя оценку надежности, валидности и чувствительности опросника и проводилась в соответствии с методологией исследования КЖ [12].

**Надежность опросника** определялась оценкой внутреннего постоянства (путем вычисления коэффициента Кронбаха для каждой шкалы) и воспроизводимости (путем метода тест-ретест) [13]. Показатель Кронбаха  $> 0,7$  в исследовании соответствовал хорошему уровню внутреннего постоянства. Воспроизводимость изучалась методом тест-ретест, исследование проводилось дважды с интервалом 2 дня, при условии отсутствия изменений в состоянии здоровья респондентов.

**Валидность.** Содержательная валидность определена разработчиками оригинальной версии опросника на основании данных литературы, проведения экспертных оценок специалистами и мнений больных [10]. Критериальная валидность изучалась путем оценки корреляционной связи доменов WISQOL и SF-36.

**Чувствительность** WISQOL исследовалась с помощью выявления статистически значимых различий при сравнении результатов анкетирования до и после проведенного лечения (оперативного или консервативного).

Формирование базы данных выполнялось с использованием персонального компьютера в операционной системе Windows 7 и пакета прикладных программ Microsoft – Excel 2010. Математико-статистиче-

ская обработка данных исследования осуществлялась с помощью модуля «Анализ данных» программы Microsoft – Excel 2010 и модуля «Анализ» программы Statistica 10.0. Корреляционный анализ проведен методом ранговой корреляции Спирмена. Достоверными считали различия при  $p < 0,05$ .

## РЕЗУЛЬТАТЫ

**Оценка надежности.** Общий коэффициент Кронбаха составил 0,95 и варьировал по доменам от 0,86 до 0,91, что свидетельствует о высокой надежности и внутреннем постоянстве анкеты. Показатели воспроизводимости методом тест-ретест оказались высокими (от 0,71 до 0,99) (табл. 1). Все вопросы больным были понятны и при отсутствии изменений в состоянии психологического и физического здоровья, ответы на них совпадали.

**Оценка валидности.** При анкетировании было установлено, что среднее время заполнения опросника составляло в среднем 12 минут, шкала оценки симптомов от 1 до 5 не вызывала затруднений для заполнения. Опрошенные пациенты отметили понятность и доступность данного вида оценки симптомов за-

болевания. Лишь 12 (11,1%) пациентам потребовалось разъяснение значения от одного до двух вопросов, что свидетельствует об адекватности формулировок, не затрудняющих восприятие смысла.

Критериальная валидность определялась путем сравнения/выявления взаимосвязи доменов WISQOL с опросником, имеющим высокие психометрические свойства и оценивающим те же характеристики [12]. В качестве «золотого стандарта» был выбран опросник SF-36, содержащий шкалы: физическое функционирование, ролевое физическое функционирование, боль, общее здоровье, жизнеспособность, социальное функционирование, эмоциональное функционирование, психологическое здоровье. Далее из указанных категорий формируются два показателя: физический и психологический, а значение каждой шкалы оценивается в диапазоне от 0 до 100: чем выше показатель, тем выше КЖ [14]. Русскоязычная версия опросника WISQOL валидна по всем исследованным аспектам. В таблице 2 показана корреляция шкал опросника WISQOL со шкалами общего опросника SF-36.

Из таблицы 2 видно, что установлена достоверная отличная от

Таблица 1. Показатели надежности доменов опросника WISQOL

Шкалы WISQOL	Коэффициент Кронбаха	Коэффициент корреляции между двумя исследованиями
Социальное влияние	0,91	0,98
Эмоциональное влияние	0,86	0,99
Влияние на здоровье	0,87	0,89
Влияние на жизненную активность	0,88	0,71

Таблица 2. Корреляции между шкалами опросников SF-36 и WISQOL

Шкалы опросника SF-36	Шкалы WISQOL			
	Социальное влияние	Эмоциональное влияние	Влияние на здоровье	Влияние на жизненную активность
Физическое функционирование	0,69*	0,46*	0,77*	0,61*
Ролевое физическое функционирование	0,60*	0,70*	0,58*	0,65*
Боль	0,31	0,33	0,36	0,51*
Общее здоровье	0,50*	0,68*	0,53*	0,36
Жизнеспособность	0,67*	0,68*	0,60*	0,78*
Социальное функционирование	0,54*	0,72*	0,41*	0,46*
Ролевое эмоциональное функционирование	0,36	0,52*	0,28	0,34
Психологическое здоровье	0,57*	0,78*	0,57*	0,66*

Примечание: \* достоверно, при  $p < 0,05$

нуля связь по всем доменам. Наиболее сильную корреляцию между собой имели шкалы физического функционирования (ФФ) SF-36 и влияния на здоровье (ВЗ) WISQOL – 0,77; жизнеспособности (Ж) и влияния на жизненную активность (ВЖ) – 0,78, а также психологического здоровья (ПЗ) SF-36 и эмоционального влияния (ЭВ) WISQOL – 0,78.

**Чувствительность** оценивалась на группе из 74 пациентов, у которых при контрольном обследовании через 1 месяц после проведенного лечения (оперативного или консервативного) достигнуто «состояние, свободное от камней». Выявлено достоверное улучшение во всех доменах WISQOL, наилучшие показатели отмечались в доменах социального влияния –  $66,1 \pm 5,6$  против  $88 \pm 5,8$  баллов в домене эмоционального влияния ( $p < 0,01$ ), а также влияния на жизненную активность –  $58,9 \pm 5,9$  против  $86,6 \pm 5,6$  баллов ( $p < 0,01$ ) (табл. 3).

## ОБСУЖДЕНИЕ

Мочекаменная болезнь является одним из самых распростра-

ненных урологических заболеваний, однако специфического инструмента для изучения влияния уролитаза на КЖ пациентов до недавнего времени не существовало [15,16]. Оценка симптоматического и функционального воздействия мочекаменной болезни производилась с помощью универсальных опросников, таких как SF-36. Однако было замечено, что пациенты с уролитазом оценивают КЖ в анкете SF-36 ниже, чем здоровые люди [8]. Результатом этого стала разработка в 2013 году анкеты WISQOL, специфического для мочекаменной болезни инструмента для оценки КЖ [9].

Приемлемость и простота формулировок опросника оценивалась в ходе расспроса респондентов. Большинство пациентов отметили ясность формулировок, возможность однозначного ответа, отсутствие проблем при заполнении. Средняя продолжительность заполнения опросника составила  $8,0 \pm 2,0$  мин. 7 пациентам из 108 потребовались уточнения смысла вопроса Е блока 7, пятерым — вопроса В блока 6, четверым — вопроса А блока 3.

В нашем исследовании доказана высокая критериальная валидность русскоязычной версии WISQOL. Однако низкая корреляция шкал боли SF-36 и ВЗ WISQOL по нашему мнению может объясняться большей специфичностью соответствующей шкалы WISQOL у пациентов с мочекаменной болезнью.

Наименьший прирост баллов эмоционального компонента до и после лечения по сравнению с остальными доменами был ожидаемо ниже. Подобная тенденция объясняется отставанием нормализации психологического компонента в отличие от физической составляющей у клинически излеченных пациентов.

## ВЫВОДЫ

Для валидации WISQOL была проведена языковая и культурная адаптация русской версии опросника. Выполненное пилотное тестирование, в ходе которого проведена оценка психометрических свойств, показало высокую надежность, валидность и чувствительность. Анкета WISQOL может использоваться для оценки КЖ пациентов с мочекаменной болезнью, включая мониторинг симптомов, как для оценки эффективности различных методов лечения, так и для улучшения качества оказываемой помощи пациентам с мочекаменной болезнью. Структура опросника WISQOL требует дополнительного изучения на выборке большего размера. ■

Таблица 3. Показатели чувствительности WISQOL (n=74)

Домен	Оценка, баллы		p
	До лечения	Эмоциональное влияние	
Социальное влияние (СВ)	$66,1 \pm 5,6$	$88,8 \pm 5,8$	$< 0,01$
Эмоциональное влияние (ЭВ)	$54,3 \pm 4,9$	$77,1 \pm 5,6$	$< 0,05$
Влияние на здоровье (ВЗ)	$67,9 \pm 4,6$	$80,2 \pm 4,9$	$< 0,01$
Влияние на жизненную активность (ВЖ)	$58,9 \pm 5,9$	$86,6 \pm 5,6$	$< 0,01$

**Ключевые слова:** качество жизни, мочекаменная болезнь, Висконсинский опросник для оценки качества жизни.

**Key words:** quality of life, urolithiasis, Wisconsin Stone Quality of Life Questionnaire.

### Резюме:

**Цель:** валидация русскоязычной версии висконсинского опросника для оценки качества жизни (WISQOL) у пациентов с мочекаменной болезнью (МКБ).

**Материалы и методы:** языковая адаптация оригинального WISQOL включала в себя стандартные этапы: перевод, обратный перевод, пилотное исследование. 108 пациентов, проходивших лечение по поводу МКБ, заполняли русскоязычные версии опросников WISQOL и SF-36. Респонденты заполняли анкеты до проводимого лечения и через 1 месяц после.

### Summary:

**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**

A.Y. Shestaeв, M.V. Paronnikov, V.V. Protoshchak, L.M. Sinelnikov, E.G. Karpushchenko, A.O. Kiselev

*The aim of the study was validation of the Russian version of the Wisconsin quality of life questionnaire (WISQOL) in patients with urolithiasis.*

*Material and methods:* the language adaptation of the original



Проанализированы психометрические свойства WISQOL.

**Результаты:** внутреннее постоянство (коэффициент Кронбаха: 0,71 – 0,99) и воспроизводимость методом тест-ретест анализа были удовлетворительными для всех доменов (социального, эмоционального, жизненной активности и влияния на здоровье). Конвергентная валидность определена путем установления корреляционной связи между шкалами WISQOL и SF-36. Установлена достоверная отличная от нуля связь. В ходе анализа чувствительности к изменениям выявлено значимое улучшение во всех доменах ( $p < 0.05$ ).

**Выводы:** русскоязычная версия WISQOL является валидным и надежным инструментом с высокой чувствительностью для оценки качества жизни (КЖ) больных с уролитиазом. Анкета WISQOL может применяться как для оценки эффективности различных методов лечения, так и для улучшения качества оказываемой помощи пациентам с МКБ.

*Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.*

WISQOL included standard stages: translation, reverse translation, pilot study. Of 108 patients who underwent treatment for urolithiasis, filled Russian version of the questionnaires WISQOL and SF-36. Respondents completed questionnaires before and 1 month after treatment. Analyzed psychometric properties of WISQOL.

**Results:** internal consistency (coefficient Cronbach's alpha: 0.71 – 0.99) and repeatability of method test-retest analysis was satisfactory for all domains (social, emotional, vitality, and health effects). Convergent validity was determined by establishing a correlation between WISQOL and SF-36 scales. A reliable non-zero link is established. The analysis of sensitivity to changes revealed a significant improvement in all domains ( $p < 0.05$ ).

**Conclusions:** the Russian version of WISQOL is a valid and reliable tool with high sensitivity for assessing the quality of life of patients with urolithiasis. WISQOL questionnaire can be used both to evaluate the effectiveness of various treatments and to improve the quality of care provided to patients with urolithiasis.

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

## ЛИТЕРАТУРА

- Ziemba J.B., Matlaga B.R. Epidemiology and economics of nephrolithiasis. *Investig Clin Urol* 2017 Sep;58(5):299-306. doi: 10.4111/icu.2017.58.5.299
- Каприн А.Д., Аполихин О.И., Сивков А.В. и др. Анализ уронефрологической заболеваемости и смертности в Российской Федерации за период 2002–2014 гг. по данным официальной статистики. *Экспериментальная и клиническая урология* 2016;(3):4-13.
- Мочекаменная болезнь. Современный взгляд на проблему. Руководство для врачей [под ред. Ю.Г. Аляева, П.В. Глыбочко]. М.: Медфорум, 2016. 148 с.
- Urinary stone disease. The practical guide to medical and surgical management. [Eds. Stoller M.L., Meng M.V.]. Humana Press: 2007. 684 p.
- Macejko A, Okotie OT, Zhao LC, Liu J, Perry K, Nadler RB. Computed tomography-determined stone-free rates for ureteroscopy of upper-tract stones. *J Endourol* 2009;23(3):379-82. doi: 10.1089/end.2008.0240.
- Karnofsky DA, Burchenal JH. The clinical evaluation of chemotherapeutic agents in Cancer. Evaluation of chemotherapeutic agents. N.Y., Columbia University Press: 1947. P. 67-82.
- Сулейманов С.И., Кадыров З.А., Истратов В.Н., Рамишвили В.Ш. Оценка эффективности современных методов лабораторной диагностики мочекаменной болезни. *Лечебное дело* 2012;(2):99-103.
- Penniston KL, Nakada SY. Health related quality of life differs between male and female stone formers. *J Urol* 2007;178(6):2435-40.
- Penniston KL, Nakada SY. Development of an instrument to assess the health related quality of life of kidney stone formers. *J Urol* 2013;189:921-930 doi: 10.1016/j.juro.2012.08.247
- Penniston KL, Antonelli JA, Viprakasit DP, Averch TD, Sivalingam S, Sur RL, et al. Validation and reliability of the Wisconsin Stone Quality of Life questionnaire. *J Urol* 2017;197(5):1280-1288. doi: 10.1016/j.juro.2016.11.097.
- Aaronson N, Alonso J, Burnam A, Lohr KN, Patrick DL, Perrin E, Stein RE. Scientific Advisory Committee of Medical Outcomes Trust. Assessing health status and quality-of-life instruments: attributes and review criteria. *Qual Life Res* 2002;11(3):193-205.
- Новик А.А., Ионова Т.И. Руководство по исследованию качества жизни в медицине. [под ред. акад. РАМН Ю.Л. Шевченко]. 2-е изд. М.: ЗАО «ОЛМА Медиа Групп», 2007. 320 с.
- Cronbach LJ. Coefficient alpha and the internal structure of tests. *Psychometrika* 1951;16:297-334.
- Ware JL, Jr. SF-36 health survey update. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2000;25(24):3130-9.
- Шестаев А.Ю., Сивашенко П.П., Кормаков В.А., Кушниренко Н.П., Протошак В.В., Паронников М.В., и др. Гендерные эпидемиологические особенности мочекаменной болезни у военнослужащих. *Военно-медицинский журнал* 2014; 335(12):45-47.
- Шестаев А.Ю., Протошак В.В., Попов С.В., Паронников М.В., Синельников Л.М., Гулько А.М., и др. Эндоскопические методы лечения мочекаменной болезни. Учебно-методическое пособие. – СПб.: ВМЕДА, 2017. 49 с.

## REFERENCES (2, 3, 7, 12, 15, 16)

- Kaprin AD, Apolikhin OI, Sivkov AV et al. Analysis of uronefrological morbidity and mortality in the Russian Federation for the period 2002-2014, according to official statistics. *Eksperimentalnaya i klinicheskaya urologiya* 2016;3:4-13. (In Russian).
- Mochekamennaja bolezni'. Sovremennyy vzgljad na problemu. Rukovodstvo dlja vrachej [Eds. Ju.G. Aljaeva, P.V. Glybochko]. M.: Medforum, 2016. 148 p. (In Russian)
- Suleimanov S.I., Kadyrov Z.A., Istratov V.N., Ramishvili V.Sh. Otsenka effektivnosti sovremennykh metodov laboratornoi diagnostiki mochekamennoi bolezni. *Lechebnoe delo*. 2012; 2:99-103. (In Russian).
- Novik A.A., Ionova T.I. Rukovodstvo po issledovaniju kachestva zhizni v medicinie – 2-e izd. [Eds. akad. RAMN Ju.L. Shevchenko]. – M.:ZAO «OLMA Media Grupp», 2007. 320 p. (In Russian)
- Shestaev A. Ju., Sivashhenko P.P., Kormakov V.A., Kushnirenko N.P., Protoshhak V.V., Paronnikov M.V. et al. Gendernye jepidemiologicheskie osobennosti mochekamennoj bolezni u voennosluzhashhih. *Voенно-медицинский журнал* 2014. T. 335. № 12: 45-47. (In Russian).
- Shestaev A. Ju., Protoshchhak V.V., Popov S.V., Paronnikov M.V., Sinel'nikov L.M., Gul'ko A.M., Karpushchenko E.G. Jendoskopicheskie metody lechenija mochekamennoj bolezni. Uchebno-metodicheskoe posobie. SPb.: VMedA, 2017. 49 p. (In Russian).

## Wisconsin Stone-QOL

Висконсинская анкета " Жизнь с мочекаменной болезнью"

Данная анкета предназначена для определения качества жизни пациентов с мочекаменной болезнью. Вопросы ниже спрашивают о том, как проблемы с мочекаменной болезнью повлияли на вас **в течение последнего месяца**.

Некоторые вопросы могут выглядеть очень похожими или иметь схожую формулировку, но каждый из них отличается. Пожалуйста, ответьте на вопросы максимально честно. Хотя вы можете иметь несколько проблем со здоровьем, пожалуйста, постарайтесь думать только о своих проблемах, связанных с камнями в почках. Вся информация конфиденциальна. Спасибо за ваш вклад!

### 1. В течение последних 4 недель, насколько правдивы для вас следующие утверждения?

	Совершенно верно	В основном верно	Не знаю	В основном неверно	Совершенно неверно
A. Уровень моей жизненной энергии в течение дня меньше, чем обычно	1	2	3	4	5
B. Я чувствую себя очень уставшим или утомленным	1	2	3	4	5
C. Моя активность ограничена	1	2	3	4	5

### 2. Из-за мочекаменной болезни, насколько верны высказывания о том, что нижеперечисленные проблемы были у вас в течение последних 4 недель?

	Совершенно верно	В основном верно	Не знаю	В основном неверно	Совершенно неверно
A. У меня проблемы с засыпанием или я просыпаюсь во время сна	1	2	3	4	5
B. Нужно вставать часто во время сна, чтобы помочиться	1	2	3	4	5
C. У меня плохой сон или я не чувствую себя отдохнувшим после сна	1	2	3	4	5
D. У меня трудности с засыпанием, после того как я проснулся	1	2	3	4	5

### 3. Из-за мочекаменной болезни, в течение последних 4 недель насколько верны для вас следующие утверждения?

	Совершенно верно	В основном верно	Не знаю	В основном неверно	Совершенно неверно
A. Я путешествую, посещаю социальные мероприятия или участвую в них реже обычного	1	2	3	4	5
B. Я заставляю себя ходить на работу или в школу, заниматься спортом или выполнять другие обязанности	1	2	3	4	5
C. Я не уделяю достаточно времени работе или семье, или у меня не было возможности отдохнуть	1	2	3	4	5
D. Я делаю частые корректировки или изменения в моем ежедневном графике	1	2	3	4	5
E. У меня меньше возможностей, чем обычно, сосредоточиться на работе, семье или других обязательствах или интересах	1	2	3	4	5

### 4. Как часто Вы испытывали или чувствовали следующее в течение последних 4 недель из-за мочекаменной болезни?

	Совершенно верно	В основном верно	Не знаю	В основном неверно	Совершенно неверно
A. Проблемы или трудности, связанные с выполнением рекомендаций по диете	1	2	3	4	5
B. Проблемы с переносимостью или приёмом лекарства по назначению	1	2	3	4	5
C. Озабоченность своим общим состоянием здоровья	1	2	3	4	5

**5. Ниже приведены некоторые физические симптомы, которые могут быть связаны с мочекаменной болезнью. В течение последних 4 недель, как часто Вы ощущали эти симптомы?**

	Совершенно верно	В основном верно	Не знаю	В основном неверно	Совершенно неверно
A. Тошнота, расстройство желудка или колики	1	2	3	4	5
B. Физическую боль	1	2	3	4	5
C. Частое мочеиспускание (ощущение, что вы должны мочиться чаще, чем обычно)	1	2	3	4	5
D. Императивный позыв к мочеиспусканию (внезапное или непреодолимое желание мочиться)	1	2	3	4	5

**6. Из-за мочекаменной болезни, в течение последних 4 недель насколько верны для вас следующие утверждения?**

	Совершенно верно	В основном верно	Не знаю	В основном неверно	Совершенно неверно
A. У меня меньше интереса к сексу или меньше сексуальных контактов, чем обычно	1	2	3	4	5
B. Мне требуются специальные условия во время путешествия	1	2	3	4	5
C. У меня уменьшился интерес к общению/ находиться в кругу других	1	2	3	4	5

**7. Из-за мочекаменной болезни, в течение последних 4 недель насколько верны для вас следующие утверждения?**

	Совершенно верно	В основном верно	Не знаю	В основном неверно	Совершенно неверно
A. Я расстроен своей ситуацией	1	2	3	4	5
B. Я обеспокоен тем, что со мной сейчас происходит	1	2	3	4	5
C. Я обеспокоен или нервничаю о том, что будет что-то не так	1	2	3	4	5
D. Я раздражен от неприятностей и неудобств в моей ситуации	1	2	3	4	5
E. У меня снижена способность, по сравнению с моим обычным состоянием, справляться с повседневными проблемами или обязанностями	1	2	3	4	5
F. Я более раздражителен чем обычно	1	2	3	4	5

**\* Несколько вопросов о себе... В ТЕЧЕНИЕ ПОСЛЕДНИХ 4 НЕДЕЛЬ (Пожалуйста, обведите ответ):**

1. У Вас были или есть сейчас камни в мочевой системе?	Да	Нет	Не уверен
2. У Вас в настоящее время есть какая-либо боль или симптомы, связанные с мочекаменной болезнью?	Да	Нет	Не уверен
3. Обращались ли Вы в отделение неотложной помощи или вызывали скорую помощь из-за мочекаменной болезни?	Да	Нет	Не уверен
4. У Вас были травмирующее или очень расстраивающее событие жизни в течение последних 4 недель?	Да	Нет	Не уверен
5. Были ли Вы госпитализированы или иным образом серьезно пострадали от какой-то проблемы со здоровьем, НЕ связанной с мочекаменной болезнью?	Да	Нет	Не уверен
6. Пол (обвести):	Мужской	Женский	7. Ваш возраст:



# Бесконтактная инфракрасная термография мошонки при диагностике варикоцеле

А.А. Капто<sup>1,2</sup>, И.В. Виноградов<sup>2,3</sup>, Р.В. Сулейманов<sup>2,3</sup>

<sup>1</sup> Медицинская академия "Тенезис", Москва

<sup>2</sup> Кафедра клинической андрологии факультета повышения квалификации медицинских работников медицинского института РУДН, Москва

<sup>3</sup> Научно-практический центр репродуктивной и регенеративной медицины, Москва

## Сведения об авторах:

Капто А.А. – к.м.н., заведующий урологическим отделением Медицинской академии "Тенезис", доцент кафедры клинической андрологии факультета повышения квалификации медицинских работников медицинского института РУДН. E-mail: alexander\_kapto@mail.ru

Капто А.А. – PhD, assistant professor of Department of Clinical Andrology Faculty training of health workers of Medical Institute of Russian University Of Peoples Friendship, e-mail: alexander\_kapto@mail.ru

Виноградов И.В. – д.м.н., заведующий кафедрой клинической андрологии факультета повышения квалификации медицинских работников медицинского института РУДН,

e-mail: ivinogradov@mail.ru

Vinogradov I.V. – Dr.Sc., head of the Department of Clinical Andrology Faculty training of health workers of Medical Institute of Russian University Of Peoples Friendship, e-mail: ivinogradov@mail.ru

Сулейманов Р.В. – аспирант кафедры клинической андрологии факультета повышения квалификации медицинских работников медицинского института РУДН,

e-mail: suleymanlirustam@gmail.com

Suleimanov R.V. – post-graduate student of the Department of Clinical Andrology Faculty training of health workers of Medical Institute of Russian University Of Peoples Friendship,

e-mail: suleymanlirustam@gmail.com

В настоящее время отсутствует единая точка зрения на диагностику варикоцеле. Традиционно этот диагноз ставится при физикальном осмотре и подтверждается данными цветной доплерографии. В клинических центрах, где проводится лечение с помощью антеградной или ретроградной склеротерапии или эмболизации, диагноз должен дополнительно подтверждаться рентгеноконтрастной флебографией [1]. Термография для диагностики варикоцеле начала применяться с 1970 года. Вместе с тем, этот метод диагностики не входит в стандарт обследования пациентов с варикоцеле и в настоящее время практически не используется в России. В настоящем исследовании авторы сделали попытку определить информативность бесконтактной инфракрасной термографии мошонки при диагностике варикоцеле.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

С апреля 2017 г. по март 2018 г. нами было обследовано 70 пациентов с входящим диагнозом варикоцеле. Диагноз варикоцеле был вери-

фицирован данными осмотра, скронтальной доплерографией и бесконтактной инфракрасной термографией мошонки. Ультразвуковое исследование (УЗИ) органов мошонки выполнялось на эхотомоскопе СОНОМЕД-500 фирмы ООО «СПЕКТРО-МЕД». Критерием сонографической диагностики варикоцеле было выявление вен 3,5 мм в диаметре или более с обратным венозным кровотоком после проведения пробы Вальсальвы [2]. Термография проводилась с помощью компьютерного медицинского термографа тепловизора ИРТИС-2000 МЕ компании ООО «ИРТИС/ИРТИС». По потребительским качествам и техническим параметрам он не уступает известному прибору ТН3106МЕ японской фирмы NEC, который считается лучшим из зарубежных моделей медицинских термографов, а по некоторым параметрам превосходит его. Критерием термографической диагностики варикоцеле было выявление асимметрии температуры кожи мошонки и превышение ее значений более 32,5°C [3]. Температура измерялась в проекции семенного канатика, головки придатка яичка, самого яичка и хвоста придатка яичка билатерально.

Статистическая обработка результатов исследования проведена с помощью статистических пакетов «Microsoft Office», программы «Excel». Достоверность различий результатов, имеющих нормальное распределение, оценивали по критериям Стьюдента, U-критерия Манна-Уитни.

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Возраст пациентов колебался от 19 до 71 года и в среднем составлял 35,5 лет. При проведении ультразвукового исследования органов мошонки диаметр вен яичка и его придатка после проведения пробы Вальсальвы слева составлял 2,4-6,5 мм (ср. 3,4 мм), справа был 0,0-4,8 мм (ср. 1,9 мм). Ретроградный кровоток слева выявлен у 63 пациентов, справа – у 20. При УЗИ обследовании 70 пациентов с учетом критериев Т. Hoekstra, M.A. Witt левостороннее варикоцеле было выявлено у 18 больных (25,7% случаев), двустороннее у 5 (7,1% случаев), правостороннее у 2 пациентов (2,9% случаев). Всего варикоцеле при сонографии было выявлено у 25 пациентов (35,7% случаев). Из тех

пациентов, у которых по данным УЗИ органов мошонки было выявлено варикоцеле (25 пациентов), левостороннее варикоцеле встречалось в 72% случаев, двустороннее – в 20% случаев, а правостороннее – в 8% случаев. У 45 пациентов (64,3%) случаев УЗИ органов мошонки при использовании общепринятых критериев диагностики не позволило верифицировать диагноз: «Варикоцеле».

Результаты бесконтактной инфракрасной термографии мошонки представлены в таблице 1.

Анализ полученных данных показал, что наиболее репрезентативной для оценки термической аномалии кожи мошонки было определение температуры в проекции семенного канатика. Градиент температур области семенного канатика (температура семенного канатика слева – температура семенного канатика справа) колебался от 0 до 2,9<sup>o</sup>C и в среднем составлял 1,2<sup>o</sup>C. По данным дистанционной термографии при использовании диагностических критериев Y. Gat и соавт. левостороннее варикоцеле было выявлено у 42 пациентов (60% случаев), двустороннее – у 16 (22,9% случаев), правостороннее у 2 пациентов (2,9% случаев). У 10 больных (14,3% случаев) данных за варикоцеле получено не было (рис. 1).

При анализе базы данных нами были получены неожиданные результаты. В ряде случаев при диа-

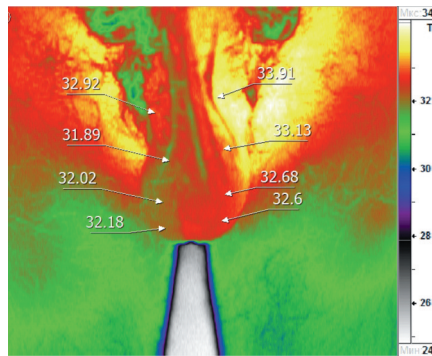


Рис. 1. Бесконтактная инфракрасная термография у пациента Т. 39 лет с левосторонним варикоцеле по данным УЗИ органов мошонки и двусторонним по данным термографии. По данным УЗИ органов мошонки при пробе Вальсальвы диаметр вен слева - 4 мм, рефлюкс определяется слева и не определяется справа. По данным термографии температура кожи проекции левого семенного канатика - 33,9 °С, правого семенного канатика - 32,9 °С. Стрелками указаны области семенного канатика, головки придатка яичка, яичка, хвоста придатка яичка слева и справа

метре вен яичка и его придатка при пробе Вальсальвы 2,4-2,6 мм температура кожи ипсилатеральной области семенного канатика составила 32,7-33,9 °С, что достоверно являлось признаком варикоцеле. Вместе с тем, при наличии клинически выраженного варикоцеле с рефлюксом при пробе Вальсальвы и диаметром вен яичка и его придатка 4,6 мм температура кожи ипсилатеральной области семенного канатика равнялась 32,4<sup>o</sup>C. Эти факты побудили нас провести анализ результатов обследования пациентов с минимальными значениями диаметра вен при пробе Вальсальвы (менее 3,5 мм) и температуры кожи области семенного канатика (менее 32,5<sup>o</sup>C) (рис. 2).

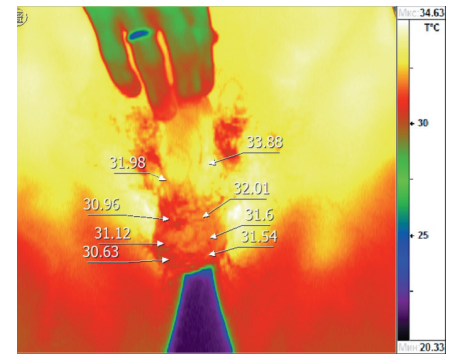


Рис. 2. Бесконтактная инфракрасная термография у пациента Б. 39 лет с отсутствием варикоцеле по данным УЗИ и левосторонним варикоцеле по данным термографии. По данным УЗИ органов мошонки при пробе Вальсальвы диаметр вен слева равен - 2,6 мм, справа - 2,4 мм, рефлюкс слева и справа не определяется. По данным термографии температура кожи проекции левого семенного канатика - 33,9<sup>o</sup>C. Стрелками указаны области семенного канатика, головки придатка яичка, яичка, хвоста придатка яичка слева и справа

Диаметр вен яичка и его придатка при пробе Вальсальвы менее 3,5 мм был выявлен у 49 пациентов и в среднем, составил 3,1 мм (от 2,4 до 3,4 мм). Ретроградный кровоток по венам яичка и его придатка при пробе Вальсальвы был выявлен у 42 пациентов. При этом температура кожи ипсилатеральной области семенного канатика у указанных больных колебалась от 30,4 до 34,7 °С (в среднем 33,0 °С).

Температура кожи области семенного канатика менее 32,5<sup>o</sup>C была выявлена у 12 пациентов, диапазон температур составил от 30,4 до 32,4<sup>o</sup>C (в среднем 31,8<sup>o</sup>C). При этом по данным УЗИ при пробе Вальсальвы рефлюкс был отмечен у 10 пациентов, а диаметр вен яичка и его придатка колебался от 2,4 до 4,6 мм (в среднем 3,2 мм).

Полученные нами данные послужили причиной пересмотра ультразвуковых и термографических критериев диагностики варикоцеле. В качестве новых диагностических параметров выделены следующие:

1) температура кожи области семенного канатика равную 30,4<sup>o</sup> C и более в сочетании с диаметром вен яичка и его придатка при пробе Вальсальвы равным 3,5 мм и более с обязательной констатацией рефлюкса;

Таблица 1. Результат бесконтактной инфракрасной термографии мошонки

Объект	Температура кожи			
	Min, ° C	Max, ° C	Среднее, ° C	Средний градиент, ° C
Семенной канатик слева	30,4	34,7	33,1	4,3
Семенной канатик справа	30,0	33,7	32,0	3,7
Головка придатка яичка слева	29,5	34,7	32,2	5,2
Головка придатка яичка справа	28,6	33,3	31,4	4,7
Яичко слева	28,5	33,7	31,8	5,2
Яичко справа	28,2	32,9	31,2	4,7
Хвост придатка яичка слева	28,0	33,0	31,6	5,0
Хвост придатка яичка справа	28,1	32,8	31,2	4,7

2) диаметр вен яичка и его прирост при пробе Вальсальвы равный 2,4 мм и более в сочетании с температурой кожи области семенного канатика равной 32,5 °С и более;

3) диаметр вен яичка и его прирост при пробе Вальсальвы равный 2,4 мм и более в сочетании с рефлюксом.

Использование новых критериев диагностики позволило нам верифицировать левостороннее варикоцеле у 37 пациентов (52,9%), двустороннее варикоцеле – у 30 (42,9%), правостороннее – у 1 (1,4%) и отсутствие варикоцеле – у 2 пациентов (2,9%). Из тех пациентов, у которых при использовании новых критериев было верифицировано варикоцеле (68 пациентов из 70 обследованных – 97,1%), левостороннее варикоцеле встречалось в 54,4% случаев, двустороннее – в 44,1% случаев, а правостороннее – в 1,5% случаев (рис. 3).

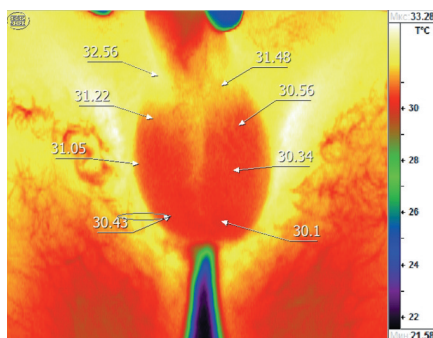


Рис. 3. Бесконтактная инфракрасная термография у пациента П. 31 года с правосторонним варикоцеле. По данным УЗИ органов мошонки при пробе Вальсальвы диаметр вен слева - 2,4 мм, справа - 3,5 мм, рефлюкс определяется справа и не определяется слева. По данным термографии температура кожи проекции правого семенного канатика - 32,6°С. Стрелками указаны области семенного канатика, головки придатка яичка, яичка, хвоста придатка яичка слева и справа

## ОБСУЖДЕНИЕ

С.А. Wunderlich в 1871 году впервые ввел измерение температуры тела в клиническую практику [4]. Профессор М. Czerny из Франкфурта на Майне в 1928 году получил первое инфракрасное изображение человеческого тела [5].

Инфракрасная термография в медицинских целях начала применяться

в Германии в 1952 году. E. Schwamm, J. Reeh в 1953 году разработали первый медицинский инфракрасный термограф с одним детектором для последовательного теплового измерения определенных областей поверхности человеческого тела для диагностических целей [6] (рис. 4).

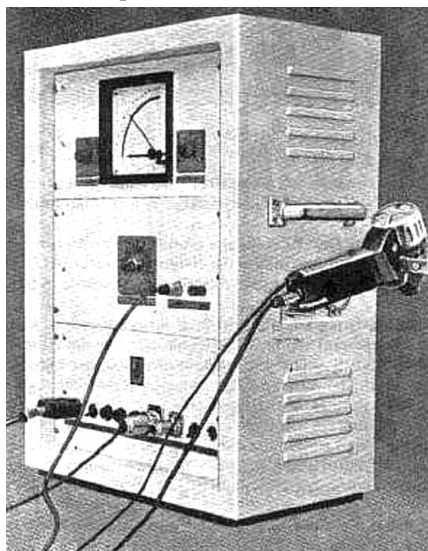


Рис. 4. Первый медицинский термограф, разработанный E. Schwamm, J. Reeh в 1953 году

Метод был запатентован в нескольких странах, включая США. В 1954 году авторы основали первую медицинскую ассоциацию по термографии, которая в настоящее время носит название «German Society for Thermography and Regulation Medicine» (Deutsche Gesellschaft für Thermographie und Regulationsmedizin e.V.).

Первыми публикациями по бесконтактному тепловидению были сообщения R.N. Lawson, посвященные диагностике рака молочной железы [7, 8].

В России первые медицинские тепловизоры появились благодаря разработкам военной техники. Данные работы начались в 50-е годы XX века, а первой открытой публикацией по тепловидению стал доклад М.М. Мирошниковой на XV Чтениях им. академика Д.С. Рождественского в 1961 году. Также, наиболее ранние отечественные публикации по применению тепловидения в различных областях медицины принадлежат М.А. Собакину и М.М. Мирошниковой [9,10]. Первыми публикациями по термографии в отечественной меди-

цинской литературе были работы Б.В. Петровского и А.Г. Выховской [11,12].

Кабинеты тепловидения в нашей стране появились в 60-х годах XX века: в 1964 году во Всесоюзном НИИ клинической и экспериментальной хирургии АМН СССР (Москва), в 1964 году – в Государственном оптическом институте им. С.И. Вавилова (Ленинград), в 1969 – в Центральной клинической больнице №1 Министерства путей сообщения и – в Центральном институте усовершенствования врачей (Москва), в 1970 году – в НИИ скорой помощи им. И.И. Джанелидзе (Ленинград). В 1972 году в Ленинграде состоялась Первая Всероссийская конференция «Тепловидение в медицине», на которой были определены учреждения для изучения диагностических возможностей тепловидения.

Термография для диагностики варикоцеле начала применяться с 1970 года. М. Корман и соавт. при обследовании 10 здоровых мужчин и 14 – с левосторонним варикоцеле в возрасте 20 лет в качестве критерия варикозного расширения вен принимали наличие разницы температур поверхности левой и правой стороны мошонки или паховой области (рис. 5) [13].

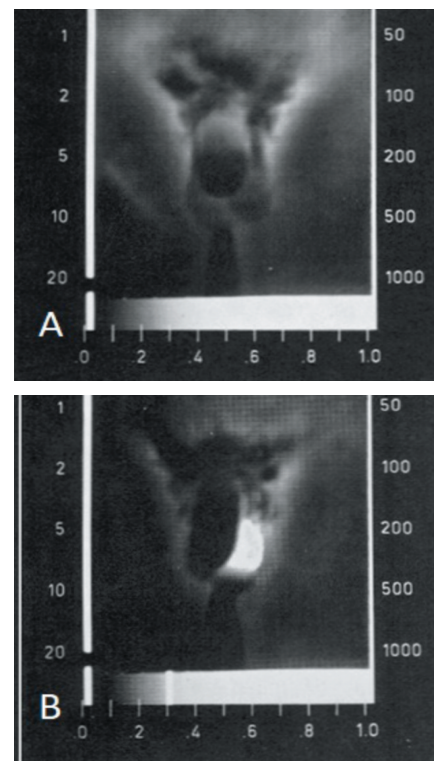


Рис. 5. А - термография мошонки у здорового мужчины, В - у мужчины с варикоцеле 3 стадии [13]



С. Gasser и соавт. по результатам проведения термографии у 60 пациентов считали характерным для варикоцеле наличие разницы температур поверхности левой и правой половины мошонки от  $0,5^{\circ}\text{C}$  до  $4^{\circ}\text{C}$ . При этом, корреляция между результатами термографии и клиническими данными была отмечена у 57 пациентов (рис. 6) [14].

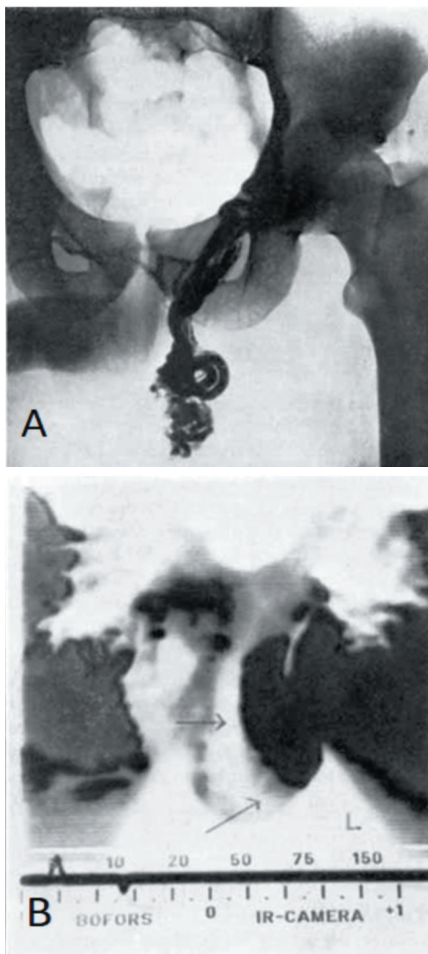


Рис. 6. А - интраоперационная флебография, В - скротальная термография (участок гипертермии черного цвета и обозначен стрелками) у пациента с варикоцеле [14]

Е. Comhaire и соавт. при проведении термографии у 110 пациентов в качестве критерия варикозного расширения вен отмечали наличие разницы температур поверхности левой и правой половины мошонки. При этом максимальная разница в температуре между пораженной стороной и симметричной контралатеральной точкой варьировала от  $0,5^{\circ}\text{C}$  до  $3^{\circ}\text{C}$  и более [15].

Р. Monteyne, F. Comhaire выполнили скротальную термографию

110 пациентам с бесплодием и сексуальной импотенцией, которые сочетались с варикоцеле. Термография пациентов без варикоцеле характеризовалась следующими признаками: 1) кожа мошонки прохладнее кожи средней части бедра, разница температур больше  $3^{\circ}\text{C}$ ; 2) центральная и краниальная части мошонки теплее, чем латеральные стороны; 3) ствол полового члена относительно прохладный, однако его кожа теплее кожи мошонки. Термография пациентов с варикоцеле характеризовалась наличием зон с повышенной

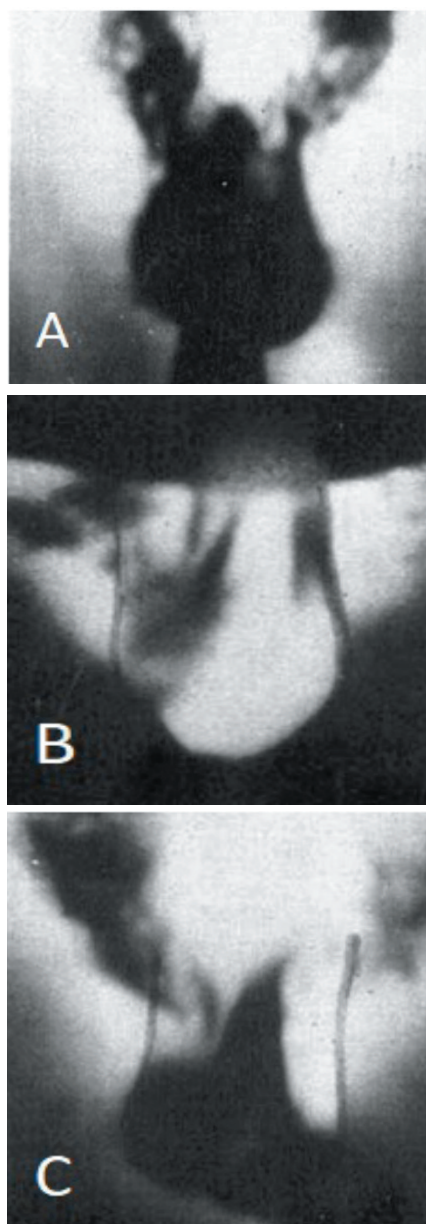


Рис. 7. А - нормальная скротальная термограмма. В - варикоцеле-ассоциированная термограмма тип А, гипертермия всей левой половины мошонки. С - варикоцеле-ассоциированная термограмма тип В, гипертермия верхней части левой половины мошонки [16]

температурой. R. Monteyne, F. Comhaire также выделили 2 типа наличия зон гипертермии: тип А - гипертермия всей половины мошонки; тип В - гипертермия, ограниченная верхней частью пораженной половины мошонки (рис. 7) [16].

При этом при субклиническом и варикоцеле 1 степени ( $n=31$ ) тип А - гипертермии встречался у 9, а тип В - у 22 пациентов. При варикоцеле 2 и 3 стадии тип А встречался у 21, а тип В - у 10 пациентов (всего 62 пациента из них с типом А - 30 чел., с типом В - 32 чел.). Также R. Monteyne, F. Comhaire пришли к выводу, что разница температур  $1^{\circ}\text{C}$  или более предполагает постановку диагноза: «Варикоцеле». При этом существует корреляция между клинической стадией варикоцеле и разницей температур. Только у 10 (32%) пациентов из 31 с субклиническим варикоцеле и варикоцеле 1 стадии разница температур кожи мошонки была  $3^{\circ}\text{C}$  и более. Напротив 20 (54%) больных из 31 с варикоцеле 2 и 3 стадии имели разницу температур кожи мошонки  $3^{\circ}\text{C}$  и более.

F. Riedl, W. Stackl при скротальной контактной термографии у 144 пациентов с варикоцеле в возрасте от 13 до 48 лет оценивали положительные результаты исследования по 3 степеням: I степень: незначительный краевой рост температуры на небольшой части мошонки (обычно латерокраниальной); II степень: повышение температуры примерно половины мошонки; III степень: значительное повышение температуры всей мошонки на стороне поражения [17].

В Hamm и соавт. при обследовании и лечении 118 пациентов с варикоцеле в возрасте от 9 до 51 года (ср. 24 года), включая 36 мальчиков до 16 лет, в качестве диагностического критерия при проведении скротальной термографии использовали различную степень температурной асимметрии между здоровой и пораженной половиной мошонки [18].

J.W. Trum и соавт. при термографическом обследовании 63 инфер-

тильных пациентов с варикоцеле придерживались следующих критериев. Тест был негативным при температуре кожи мошонки распределенной симметрично, и не превышающей 32,5° С. Тест был позитивным при уни- или билатеральном повышении температуры до 32,8° С и более [19].

Y. Gat и соавт. при скротальной контактной термографии у 28 подростков в возрасте от 16 до 18 лет (ср. 17,2 лет) исходили из того, что у здорового мужчины температура кожи мошонки симметрично распределена и не превышает 32,5° С. У пациентов с варикоцеле температура кожи мошонки была выше и колебалась от 32,5° С до 35,3° С. Разность температур кожи мошонки 0,8° С или более, охватывающая по меньшей мере 25% площади одного гемискротума, позволяла заподозрить наличие варикоцеле. Авторы также сравнили температуру мошонки с двух сторон в положении стоя и во время пробы Вальсальвы [20]. В своих последующих работах Y. Gat и соавт. при скротальной контактной термографии у 214 бесплодных мужчин в возрасте от 21 до 48 лет (ср. 33,8 лет) и 286 бесплодных мужчин с варикоцеле в возрасте от 18 до 55 лет (ср. 34,6 лет) в качестве критерия варикоцеле принимали асимметрию температуры кожи мошонки и ее превышение более 32,5°С [3,21].

A. Merla и соавт. при обследовании 20 пациентов возрасте 22-32 (ср. 27 лет) лет у 14 выявили варикоцеле 2 стадии и у 6 – 3 стадии. Для 2 стадии варикоцеле при инфракрасной термографии мошонки были характерны температура яичка 32°С, гроздевидного сплетения – 34°С, разница температур между гомологичными контрлатеральными регионами колебалась от 1°С до 2°С. Для 3-й стадии варикоцеле при инфракрасной термографии мошонки были характерны температура яичка 34°С, гроздевидного сплетения 36°С, разница температур между гомологичными контрлатеральными регионами колебалась от 2°С до 3°С [22].

F.E. Nogueira и соавт. для диагностики варикоцеле при помощи инфракрасной цифровой термографии (Infrared digital telethermography, IDT) рекомендовали использовать критерии, предложенные Y. Gat и соавт. [23].

T. Kulis и соавт. при обследовании 12 пациентов – футболистов в возрасте 15,8-23,7 (ср. 18,2) лет у всех выявили варикоцеле. Критерием постановки диагноза при скротальной инфракрасной цифровой термографии была температура кожи мошонки 34° С и более [24]. Также авторы предложили 5 вариантов интерпретации результатов скротальной инфракрасной термографии (b – bilateral; l – left; r – right): А – билатеральная симметричная скротальная нормотермия; В (Bb, Bl, Br) – наличие умеренной температурной асимметрии; С (Cb, Cl, Cr) – температурная асимметрия в проекции гроздевидного сплетения; D (Db, Dl, Dr) – температурная асимметрия в проекции гроздевидного сплетения с частичным распределением на ипсилатеральное яичко; Е – полная скротальная гипертермия (рис. 8).

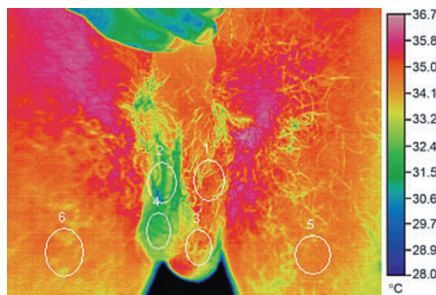


Рис. 8. Скротальная инфракрасная цифровая термография у пациента с левосторонним варикоцеле 3 стадии. Овалами отмечены 6 зон измерения температуры. Изображение соответствует D1 варианту термографии[24]

Ультразвуковая диагностика варикоцеле начала использоваться на десятилетие позднее термографии. В 1983 г. M.K. Wolverson и соавт. при ультразвуковом обследовании 10 пациентов без патологии органов мошонки определили нормальное значение диаметра яичковых вен – от 0,5 мм до 1,5 мм. При обследовании 13 пациентов с клинически определяемым варикоцеле авторы выделили три степени поражения вен

мошонки: А – незначительное повреждение сосудов (диаметр вен 2-3 мм); В – повреждение среднего размера (диаметр вен 3-4 мм); С – выраженное варикоцеле (диаметр вен 4-5 мм) [25].

M.D. Rifkin и соавт. при ультразвуковом обследовании 21 пациента с клинически определяемым варикоцеле нормальным размером яичковых вен считали их диаметр ≤2 мм [26].

McClure R.D., Hricak H. при ультразвуковом обследовании 50 инфертильных мужчин с варикоцеле определили следующие критерии наличия варикоцеле: число вен должно быть более 3 и, как минимум, одна из них должна иметь диаметр 3 мм [27].

R. Orda и соавт. при ультразвуковом обследовании 18 здоровых мужчин контрольной группы под нормальным размером вен мошонки в положении стоя в расслабленном состоянии принимали их диаметр 0,5-2,5 мм (в среднем 2,2 мм), при пробе Вальсальвы – увеличение диаметра на 0,5-1,0 мм. При ультразвуковом обследовании 20 пациентов с варикоцеле авторы выделили три стадии поражения вен: 1) маленькое варикоцеле (стоя в расслабленном положении диаметр вен 2,5-4,0 мм, при пробе Вальсальвы увеличение на 1,0 мм); 2) среднее варикоцеле (диаметр вен 4,0-5,0 мм, при пробе Вальсальвы увеличение на 1,2-1,5 мм); 3) большое варикоцеле (диаметр вен более 5,0 мм, при пробе Вальсальвы увеличение более чем на 1,5 мм). В среднем при нормальном дыхании в положении стоя диаметр вен мошонки был 4,5 мм. При пробе Вальсальвы средний диаметр увеличился на 1,2 мм и составлял 5,7 мм [28].

R.L.Jr. Gonda и соавт. при обследовании 19 пациентов с патоспермией определили критерии для ультразвуковой диагностики субклинического варикоцеле: диаметр вен органов мошонки >2 мм [29].

D. Nashan и соавт. при обследовании 141 пациента с варикоцеле и бесплодием полагали, что в норме среднее значения диаметра вен

мошонки составляло  $2,2 \pm 0,3$  мм. Расширение вен с увеличением их диаметра более 3 мм подтверждало диагноз «Варикоцеле» [30].

R.D. McClure и соавт. при обследовании 56 бесплодных мужчин в качестве эхографических критериев субклинического и клинически определяемого варикоцеле предложили диаметр вен мошонки 3 мм и более с его увеличением при пробе Вальсальвы или при перемене положения тела из положения лежа в положение стоя [31].

A. Metin и соавт. при ультразвуковом обследовании 50 пациентов при диаметре яичковых вен 5–6 мм пальпировали варикоцеле и констатировали ретроградный кровоток в 100% случаев. При диаметре яичковых вен 3–4 мм варикоцеле пальпировалось в 50% случаев, а ретроградный кровоток определялся в 64,5% случаев. При диаметре яичковых вен 1–2 мм варикоцеле пальпировалось в 16% случаев, а ретроградный кровоток определялся 24% случаев. [32].

E.O. Gersovich критерием постановки диагноза варикоцеле при ультрасонографии считал диаметр вен гроздевидного сплетения более 2 мм [33].

L.A. Eskew и соавт. при обследовании 168 мужчин клинически определяемое варикоцеле выявили у 18 пациентов, а субклиническое – у 26. При клинически определяемом варикоцеле диаметр вен по данным ультразвукового исследования лежа в спокойном положении был 3,6 мм, лежа при пробе Вальсальвы – 3,9 мм, стоя в спокойном положении – 4,2 мм, стоя при пробе Вальсальвы – 4,5 мм. При субклиническом варикоцеле диаметр вен по данным ультразвукового исследования лежа в спокойном положении был 2,7 мм, лежа при пробе Вальсальвы – 3,0 мм, стоя в спокойном положении – 2,2 мм, стоя при пробе Вальсальвы – 2,9 мм. Таким образом, критерием постановки диагноза «варикоцеле» были диаметр вен больше 3 мм и ретроградный кровоток при пробе Вальсальвы. Средний диаметр яич-

ковых вен у мужчин без варикоцеле был  $2,6 \pm 0,7$  мм [34].

T. Hoekstra, M.A. Witt при обследовании 78 бесплодных мужчин отметили, что обратный кровоток был выявлен во всех венах гроздевидного сплетения с диаметром более 3,5 мм и никогда не встречался при диаметре вен менее 2,5 мм [2].

E. Kosakos и соавт. в качестве диагностических критериев постановки диагноза варикоцеле предложили: 1) увеличение диаметра вен гроздевидного сплетения более 2 мм, 2) длительность рефлюкса более 1 секунды [35].

R. Mickevicius и соавторы при обследовании 41 пациента с варикоцеле отметили, что стоя в расслабленном состоянии диаметр яичковых вен был  $3,3 \pm 0,957$  мм, стоя при пробе Вальсальвы был  $4,0 \pm 1,140$  мм, лежа в спокойном состоянии был  $3,0 \pm 0,982$  мм и лежа при пробе Вальсальвы был  $3,7 \pm 1,087$  мм [36].

H. Sakamoto и соавт. при обследовании 545 бесплодных мужчин выявили левостороннее варикоцеле у 313 (57,4%), правостороннее – у 4 (0,8%). Диаметр гроздевидного сплетения 3 мм и более был выявлен у 130 (61,5%) пациентов с левосторонним субклиническим варикоцеле. В среднем у пациентов без варикоцеле диаметр вен гроздевидного сплетения был  $3,0 \pm 1,1$  мм, при субклиническом варикоцеле –  $3,4 \pm 1,0$  мм, при варикоцеле 1 стадии был  $3,8 \pm 1,3$  мм, при варикоцеле 2 стадии –  $4,2 \pm 1,2$  мм и при варикоцеле 3 стадии –  $5,0 \pm 1,6$  мм [37].

A. Cina и соавт. при обследовании 145 мужчин без какой либо симптоматики у 77 (53%) выявили варикоцеле. Критерием постановки диагноза «варикоцеле» было выявление диаметра вен мошонки 3,7–3,8 мм. В большинстве случаев у здоровых мужчин диаметр вен мошонки был 2,0–2,8 мм [38].

A. Pilatz и соавторы при обследовании 217 пациентов с варикоцеле (129 – с клинически определяемым варикоцеле и 88 – без клинических проявлений) критерием для поста-

новки диагноза субклинического варикоцеле по данным ультразвукового исследования считал диаметр вен мошонки в покое  $>2,45$  мм и диаметр вен мошонки лежа при пробе Вальсальвы  $>2,95$  мм [39].

Y.S. Kim и соавт. при обследовании 87 пациентов с варикоцеле выдвинули следующие сонографические критерии для диагностики этого заболевания: лежа в расслабленном состоянии в среднем максимальный диаметр вен у здоровых мужчин был 1,2 мм, при варикоцеле – 1,8 мм, 2,1 мм, 2,6 мм (стадии I, II, III, соответственно). При пробе Вальсальвы в положении лежа в среднем максимальный диаметр вен у здоровых мужчин был 1,8 мм, при варикоцеле – 3,0 мм, 3,4 мм, 4,2 мм (стадии I, II, III, соответственно). В положении стоя в расслабленном состоянии в среднем максимальный диаметр вен у здоровых мужчин был 1,8 мм, при варикоцеле – 2,8 мм, 3,3 мм, 3,8 мм (стадии I, II, III, соответственно). При пробе Вальсальвы в положении стоя в среднем максимальный диаметр вен у здоровых мужчин был 2,5 мм, при варикоцеле – 5,0 мм, 5,8 мм, 6,6 мм (стадии I, II, III, соответственно) [40].

Анализ литературы показал, что критерии постановки диагноза «Варикоцеле» при ультразвуковом исследовании мошонки по измерению диаметра яичковых вен колеблются в диапазоне от 1,5 мм до 5,7 мм. Ультразвуковой критерий T. Hoekstra, M.A. Witt (диаметр яичковых вен равен 3,5 мм и более) занимает промежуточное положение в этом диапазоне и по нашим наблюдениям используется для ультразвуковой диагностики варикоцеле наиболее часто.

В результате проведенного исследования нами были получены три типа данных, которые мы решили оценить по репрезентативности и по локализации выявленного варикоцеле:

1) данные УЗИ обследования используя критерии T. Hoekstra, M.A. Witt. Выявление вен 3,5 мм в



диаметре или больше с обратным венозным кровотоком после проведения пробы Вальсальвы;

2) данные дистанционной термографии при использовании диагностических критериев Y. Gat и соавт. Выявление асимметрии температуры кожи мошонки и превышение ее значений более 32,5°C;

3) данные, полученные в результате использования нами новых ультразвуковых и термографических критериев диагностики варикоцеле:

- температура кожи области семенного канатика равную и более 30,4°C в сочетании с диаметром вен яичка и его придатка при пробе Вальсальвы равным 3,5 мм и более с обязательной констатацией рефлюкса;

- диаметр вен яичка и его придатка при пробе Вальсальвы равный 2,4 мм и более в сочетании с температурой кожи области семенного канатика равной и более 32,5°C;

- диаметр вен яичка и его придатка при пробе Вальсальвы равный 2,4 мм и более в сочетании с рефлюксом.

Проведенный нами анализ показал то, что выполнение тради-

ционного УЗИ органов мошонки обладает значительно меньшей репрезентативностью, чем проведение бесконтактной инфракрасной термографии мошонки при диагностике варикоцеле. Проведение только скротальной доплерографии не позволило выявить наличие варикоцеле в 64,3% случаев. Таким образом, пациенты, у которых варикоцеле не было диагностировано, при наличии патоспермии велись бы как больные с «идиопатической патоспермией». Вместе с тем, имеются данные о том, что нарушения сперматогенеза при субклиническом и невыраженном варикоцеле встречаются чаще, чем при варикоцеле 2-й и 3-й стадии. В 1994 году А.А. Капто показал, что у 127 пациентов с варикоцеле в возрасте от 16 до 44 лет (в среднем 28,9) патоспермия была выявлена у 107 больных, при этом у 45 – с субклиническим варикоцеле, у 33 – с первой стадией, у 21 – со второй и у 8 – с третьей стадией варикоцеле. Нарушение сперматогенеза и бесплодие было выявлено в 97,8% случаев субклинического варикоцеле, в 82,9% случаев варикоцеле 1 стадии, в 65,6%

случаев – 2 стадии и в 57,1% случаев – варикоцеле 3 стадии [41]. Также обращает на себя внимание высокая распространенность двустороннего варикоцеле, диагностика которого только при помощи УЗИ органов мошонки является не достаточной. По данным скротальной доплерографии двустороннее варикоцеле выявлялось в 20% случаев, по данным термографии мошонки – в 27% случаев, а при использовании предложенных нами новых критериев диагностики – в 44,1% случаев.

### ВЫВОДЫ

1. Бесконтактная инфракрасная термография мошонки является высокоэффективным не инвазивным методом диагностики варикоцеле, информативность которого значительно превышает традиционное в таких случаях УЗИ органов мошонки.

2. Наиболее достоверным для оценки термической аномалии кожи мошонки является определение температуры в проекции семенного канатика;

3. Двустороннее варикоцеле имеет большую распространенность в отличие от общепринятой точки зрения;

4. В связи с высокой частотой двустороннего варикоцеле градиент температур зон левой и правой половин мошонки нельзя использовать в качестве значимого диагностического критерия для этой патологии. ■

**Таблица 2. Сравнительная оценка репрезентативности различных методик диагностики варикоцеле, n=70**

Варикоцеле	Методика		
	УЗИ: диаметр вен яичка и его придатка ≥ 3,5 мм + рефлюкс	Термография: t ≥ 32,50 C + асимметрия контрлатеральных зон	Новые критерии
Нет	45	10	2
Левостороннее	18	42	37
Двустороннее	5	16	30
Правостороннее	2	2	1

**Ключевые слова:** варикоцеле, ультразвуковое исследование органов мошонки, бесконтактная инфракрасная термография мошонки.

**Key words:** varicocele, ultrasound of the scrotum, non-contact infrared thermography of the scrotum.

#### Резюме:

*Введение.* Инфракрасная термография в медицинских целях начала применяться в Германии в 1952 году. Термография для диагностики варикоцеле начала применяться с 1970 года. Критерии постановки диагноза варикоцеле по результатам проведенной термографии менялись со временем и до сих пор являются предметом дискуссии.

#### Summary:

#### Non-contact infrared thermography of the scrotum in the diagnosis of varicocele

A.A. Kapto, I.V. Vinogradov, R.V. Suleimanov

*Introduction.* Infrared thermography for medical purposes began to be applied in Germany in 1952. Thermography for the diagnosis of

Целью настоящего исследования явилось определение информативности бесконтактной инфракрасной термографии мошонки при диагностике варикоцеле.

**Материалы и методы исследования.** С апреля 2017 г. по март 2018 года нами было обследовано 70 пациентов с входящим диагнозом варикоцеле. Диагноз варикоцеле был верифицирован по данным осмотра и подтвержден скротальной доплерэхографией и бесконтактной инфракрасной термографией мошонки. Возраст пациентов колебался от 19 до 71 года и в среднем составлял 35,5 лет.

**Результаты.** Анализ полученных данных показал, что наиболее репрезентативной для оценки термической аномалии кожи мошонки было определение температуры в проекции семенного канатика. При этом было отмечено, что выполнение традиционного УЗИ органов мошонки обладает значительно меньшей репрезентативностью, чем проведение бесконтактной инфракрасной термографии мошонки при диагностике варикоцеле.

**Заключение.** Полученные факты послужили причиной пересмотра ультразвуковых и термографических критериев диагностики варикоцеле. В результате проведенного исследования было показано, что двустороннее варикоцеле имеет большую распространенность, в отличие от общепринятой точки зрения.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

varicocele has been applied since 1970. The criteria for the diagnosis of varicocele according to the results of the thermography have changed over time and are still the subject of discussion.

**The purpose of this study** was to determine the informative value of contactless infrared thermography of the scrotum in the diagnosis of varicocele.

**Materials and methods of research.** From April 2017 to March 2018, we examined 70 patients with an incoming diagnosis of varicocele. The diagnosis of varicocele was verified according to the examination and confirmed by scrotal doppler echography and non-contact infrared thermography of the scrotum. The age of patients ranged from 19 to 71 years and averaged 35.5 years.

**Results.** The analysis of the obtained data showed that the most representative for assessing the thermal abnormality of the scrotal skin was the determination of temperature in the projection of the spermatic cord. It was noted that the performance of traditional ultrasound of the scrotum organs is much less representative than conducting contactless infrared thermography of the scrotum in the diagnosis of varicocele.

**The conclusion.** The obtained facts served as a reason for the revision of ultrasound and thermographic criteria for varicocele diagnosis. As a result of the study, it was shown that bilateral varicocele is more prevalent, in contrast to the generally accepted point of view.

Authors declare lack of the possible conflicts of interests.

## ЛИТЕРАТУРА

1. EAU Guidelines. Edn. presented at the EAU Annual Congress Copenhagen 2018. ISBN 978-94-92671-01-1. URL: <http://uroweb.org/guideline/male-infertility/>. Ссылка активна на 24.05.2018.
2. Hoekstra T, Witt MA. The correlation of internal spermatic vein palpability with ultrasonographic diameter and reversal of venous flow. *J Urol* 1995; 153: 82-84. DOI: <https://doi.org/10.1097/00005392-199501000-00029>.
3. Gat Y, Bachar GN, Zukerman Z, Belenky A, Gornish M. Varicocele: a bilateral disease. *Fertil Steril* 2004;81(2):424-429. DOI:<https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2003.08.010>.
4. Wunderlich CA. On the temperature in disease: A manual of medical thermometry. Leipzig 1871. p. 503. URL: <https://ia801407.us.archive.org/24/items/ontemperaturein01wundgoog/ontemperaturein01wundgoog.pdf>. Ссылка активна на 24.05.2018.
5. Czerny M. Über Photographie im Ultraroten 25. *Physik* 53, 1929, 1. DOI: <https://doi.org/10.1007/BF01339378>.
6. Schwamm E, Reeh J. Die Ultrarotstrahlung des Menschen und seine Molekularspektroskopie. *Hippokrates* 24 (1953), 737-742.
7. Lawson RN. Implications of surface temperatures in the diagnosis of breast cancer. *Canad Med Assoc J* 1956;75(4): 309-310.
8. Lawson RN. Thermography – a New Tool in the Investigation of breast lesions. *Canad Serv Med J* 1957;13(8): 517-524.
9. Собакин М.А., Мирошников М.М., Трапезников Ю.И., Андреев Л.В. Опыт применения инфракрасного сканирующего радиометра для исследования динамики излучения организма человека. *Биологическая и медицинская электроника* 1963;(5):29-33.
10. Мирошников М.М. Новое направление инфракрасной техники – тепловидение. Труды Гос. оптич. ин-та 1965, Т.29, вып.158, С. 30-63.
11. Петровский Б.В., Зарецкий В.В., Выховская А.Г., Дерковский М.М. Термография в хирургической практике. *Хирургия* 1966;(9):3-34.
12. Выховская А.Г. Термография в дифференциальной диагностике термооблитерирующих заболеваний сосудов конечностей. *Клиническая медицина* 1966;(10):27-31.
13. Korman M, Kahanpaa K, Svinhufvud U, Tahti E. Thermography of varicocele. *Fertil Steril* 1970;21(7):558-564.
14. Gasser C, Strassi R, Pokieser H. Thermogramm des Hodens und Spermogramm. *Andrologia* 1973; (5):127-131. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1439-0272.1973.tb00343.x>.
15. Comhaire F, Monteyne R, Kunnen M. Value of scrotal thermography as compared with selective retrograde venography of the internal spermatic vein for the diagnosis of "subclinical" varicocele. *Fertil Steril* 1976; (27):694-698.
16. Monteyne R, Comhaire F. The thermographic characteristics of varicocele: an analysis of 65 positive registrations. *Br J Urol* 1978;(50):118-20.
17. Riedl F, Stackl W. Contact thermography in the diagnosis of varicocele. In: Varicocele and male infertility. [Jecht EW, Zeitler E, eds.] Berlin: Springer 1982; 73-77. DOI: [https://doi.org/10.1007/978-3-642-68066-3\\_13](https://doi.org/10.1007/978-3-642-68066-3_13).
18. Hamm B, Fobbe F, Sorensen R. Varicoceles: combined sonography and thermography in diagnosis and post therapeutic evaluation. *Radiology* 1986;(160): 419-424. DOI: 10.1148/radiology.160.2.3523594.
19. Trum JW, Gubler FM, Laan R, van der Veen F. The value of palpation, varicoscreen contact thermography and colour Doppler ultrasound in the diagnosis of varicocele. *Hum Reprod* 1996;11:1232-5.
20. Gat Y, Zukerman ZV, Bachar GN, Feldberg DO, Gornish M.

## ЛИТЕРАТУРА

- Adolescent varicocele: is it a unilateral disease? *Urology* 2003;62(4):742-6. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0090-4295\(03\)00793-3](https://doi.org/10.1016/S0090-4295(03)00793-3).
21. Gat Y, Bachar GN, Zukerman Z, Belenky A, Gorenish M. Physical examination may miss the diagnosis of bilateral varicocele: a comparative study of 4 diagnostic modalities. *J Urol* 2004;172(4 Pt 1):1414-7.
  22. Merla A, Ledda A, Di Donato L, Romani GL. Assessment of the effects of varicocelectomy on the thermoregulatory control of the scrotum. *Fertil Steril* 2004;81:471-2. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2003.07.018>.
  23. Nogueira FE, Medeiros FdC, Barroso LVdS, Miranda EdP, de Castro JD, Filho FHAM. Infrared digital telethermography: a new method for early detection of varicocele. *Fertil Steril* 2009;92:361-2.
  24. Kulis T, Kolaric D, Karlovic K, Knezevic M, Antonini S, Kastelan Z. Scrotal infrared digital thermography in assessment of varicocele – pilot study to assess diagnostic criteria. *Andrologia* 2012;44:780-5. DOI: [10.1111/j.1439-0272.2011.01265.x](https://doi.org/10.1111/j.1439-0272.2011.01265.x).
  25. Wolverson MK, Houttuin E, Heiberg E, Sundaram M, Gregory J. High-resolution real-time sonography of scrotal varicocele. *Am J Roentgenol* 1983; 141: 775-779.]. DOI: [10.2214/ajr.141.4.775](https://doi.org/10.2214/ajr.141.4.775).
  26. Rifkin MD, Foy PM, Kurtz AB, Pasto ME, Goldberg BB. The role of diagnostic ultrasonography in varicocele evaluation. *J Ultrasound Med* 1983; 2: 271-275.]. <https://doi.org/10.7863/jum.1983.2.6.271>.
  27. McClure RD, Hricak H. Scrotal ultrasound in the infertile man: Detection of subclinical unilateral and bilateral varicoceles. *J Urol* 1986; 135:711-715. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0022-5347\(17\)45827-7](https://doi.org/10.1016/S0022-5347(17)45827-7).
  28. Orda R, Sayfan J, Manor H, Witz E, Sofer Y. Related Articles, Diagnosis of varicocele and postoperative evaluation using inguinal ultrasonography. *Ann Surg* 1987; 206: 99-101.
  29. Gonda RL Jr, Karo JJ, Forte RA, O'Donnell KT. Diagnosis of subclinical varicocele in infertility. *Am J Roentgenol* 1987; 148:71-75. PMID: 3024475. DOI: <http://dx.doi.org/10.2214/ajr.148.1.71>.
  30. Nashan D, Behre HM, Grunert JH, Nieschlag E. Diagnostic value of scrotal sonography in infertile men: report on 658 cases. *Andrologia* 1990; 22:387-395. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1439-0272.1990.tb02013.x>.
  31. McClure RD, Khoo D, Jarvi K, Hricak H. Subclinical varicocele: the effectiveness of varicocelectomy. *J Urol* 1991;145:789-791. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0022-5347\(17\)38452-5](https://doi.org/10.1016/S0022-5347(17)38452-5).
  32. Metin A, Bulut O, Temizkan M. The relationship between the left spermatic vein diameter measured by ultrasound and palpated varicocele and Doppler ultrasound findings. *Int Urol Nephrol* 1991;23(1):65-8. DOI: <https://doi.org/10.1007/BF02549730>.
  33. Gerscovich EO. High-Resolution Ultrasonography in the Diagnosis of Scrotal Pathology I. Normal Scrotum and Benign Disease. *J Clin Ultrasound* 1993. 21(6):355-373.
  34. Eskew LA, Watson NE, Wolfman N, Bechtold R, Scharling E, Jarow JP. Ultrasonographic diagnosis of varicoceles. *Fertil Steril* 1993; 60: 693-697. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0015-0282\(16\)56224-4](https://doi.org/10.1016/S0015-0282(16)56224-4).
  35. Kocakoc E, Serhatlioglu S, Kiris A, Bozgeyik Z, Ozdemir H, Bodakci MN. Color doppler sonographic evaluation of inter-relations between diameter, reflux and flow volume of testicular veins in varicocele. *Eur J Radiol* 2003. 47(3):251-256. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0720-048X\(02\)00182-1](https://doi.org/10.1016/S0720-048X(02)00182-1).
  36. Mickevicius R, Zilaitiene B, Zdanavicius R. The influence of antegrade scrotal sclerotherapy on the diameter of the spermatic cord veins in men with varicocele. *Medicina* (Kaunas, Lithuania) 2004, 40(5):423-428.
  37. Sakamoto H, Saito K, Shichizyo T, Ishikawa K, Igarashi A, Yoshida H. Color Doppler ultrasonography as a routine clinical examination in male infertility. *Int J Urol* 2006;13: 1073-1078. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1442-2042.2006.01499.x>.
  38. Cina A, Minnetti M, Pirroni T, Vittoria Spampinato M, Canade A, Oliva G. Sonographic quantitative evaluation of scrotal veins in healthy subjects: normative values and implications for the diagnosis of varicocele. *Eur Urol* 2006;50(2):345-350. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2006.02.055>.
  39. Pilatz A, Altinkilic B, Köhler E. Color Doppler ultrasound imaging in varicoceles: is the venous diameter sufficient for predicting clinical and subclinical varicocele? *World J Urol* 2011;29(5):645-50. DOI: [10.1007/s00345-011-0701-4](https://doi.org/10.1007/s00345-011-0701-4).
  40. Kim YS, Kim SK, Cho IC, Min SK. Efficacy of scrotal Doppler ultrasonography with the Valsalva maneuver, standing position, and resting-Valsalva ratio for varicocele diagnosis. *Korean J Urol* 2015;56:144-149.
  41. Капто А.А. Диагностика и оперативное лечение бесплодия при субклиническом варикоцеле: дис... канд. мед. наук. М., 1994, 167с. URL: <http://medical-diss.com/medicina/diagnostika-i-operativnoe-lechenie-besplodiya-pri-subklinicheskom-varikotsele>. Ссылка активна на 24.05.2018.

## REFERENCES (9-12, 41)

9. Sobakin M.A., Miroshnikov M.M., Trapeznikov Yu.I., Andreev L.V. Opyit primeneniya infrakrasnogo skaniruyuschego radiometra dlya issledovaniya dinamiki izlucheniya organizma cheloveka. [The experience of using an infrared scanning radiometer to study the dynamics of the radiation of the human body] *Biol. i med. elektronika* 1963, N 5, s. 29-33.
10. Miroshnikov M.M. Novoe napravlenie infrakrasnoy tehniki – teplovidenie. [A new direction of infrared technology is thermal imaging] *Trudy Gos. optich. in-ta* 1965, T.29, vyp.158, s. 30-63.
11. Petrovskiy B.V., Zaretskiy V.V., Vyihovskaya A.G., Derkovskiy M.M. Termografiya v hirurgicheskoy praktike. [Thermography in surgical practice] *Hirurgiya* 1966;(9): 3-34.
12. Vyihovskaya A.G. Termografiya v differentsialnoy diagnostike termoobliteriruyuschih zabolevaniy sosudov konechnostey. [Thermography in the differential diagnosis of thermoblittering diseases of the vessels of the extremities] *Klinicheskaya medicina* 1966;(10):27-31.
41. Kapto A.A. Diagnostika i operativnoe lechenie besplodiya pri subklinicheskom varikotsele. [Diagnosis and surgical treatment of infertility in subclinical varicocele] Dis. Ph.D. M., 1994, 167p. URL: <http://medical-diss.com/medicina/diagnostika-i-operativnoe-lechenie-besplodiya-pri-subklinicheskom-varikotsele>. Ssyilka aktivna na 24.05.2018.



# Диагностика и лечение травмы яичка: современное состояние проблемы (обзор литературы)

С.К. Яровой<sup>1,2</sup>, Р.А. Хромов<sup>2</sup>, Е.В. Касатонова<sup>1</sup>

<sup>1</sup> НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина – 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., leading researcher of N. Lopatkin Research Institute of urology and Interventional Radiology – branch of the National Medical Research Radiological Centre of Ministry of health of Russian Federation. Pletnev's municipal clinical hospital of the dept. of health service, Moscow e-mail: yarovoy.sk@yandex.ru

Хромов Р.А. – врач-уролог 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 at the City Clinical Hospital named after D.D. Pletneva of Department of Health, Moscow, head of urgent andrological service in Moscow, e-mail: dr.r.khromov@gmail.com

Касатонова Е.В. – младший научный сотрудник отдела андрологии и репродукции человека НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, e-mail: kasatonova@yandex.ru

Kasatonova E.V. – researcher of N.A. Lopatkin Scientific Research Institute of Urology and Interventional Radiology – Branch of the National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of Russian Federation, e-mail: kasatonova@yandex.ru

Лечение травм мужских половых органов является одним из приоритетных направлений современной урологии. Потеря яичка вследствие травмы не ограничивает жизнедеятельность человека, поскольку не приводит к значительным ограничениям в самообслуживании, выполнении прежних должностных/рабочих обязанностей и т. п. (Постановление ПРФ №95, 2006), однако утрата фертильности и косметический дефект может привести к серьезным нарушениям качества жизни мужчины [1-3].

Порядок оказания помощи при травмах мошонки регламентируется Приказом Минздравсоцразвития РФ от 08.12.2009 N 966н "Об утверждении порядка оказания медицинской помощи больным с урологическими заболеваниями" (вместе с "Порядком оказания неотложной медицинской помощи больным с урологическими заболеваниями"). Раздел травм отсутствует в клинических рекомендациях, разработанных Российским обществом урологов, но в Национальном руководстве по урологии травме яичка посвящен специальный раздел [4-5].

В Москве ситуация с оказанием экстренной помощи таким пациентам несколько изменилась в лучшую сторону с организацией urgentной андрологической службы (приказ Департамента здравоохранения г. Москвы №1 от 09.01.2008. «Об организации оказания urgentной андрологической помощи жителям г. Москвы»). Главной задачей службы является оказание экстренной круглосуточной медицинской (главным образом, хирургической) помощи мужчинам, страдающим острыми заболеваниями, а также травмами половых органов [6]. Однако пациенты с травмами половых органов могут поступать и в другие

стационары, как урологического, так и неурологического (хирургического, травматологического) профиля.

## КЛАССИФИКАЦИЯ ТРАВМ ЯИЧКА

В 1987 году Американская травматологическая ассоциация (AAST OIS) разработала шкалу травматических повреждений органов мошонки, а в 1995 Комитет AAST OIS представил усовершенствованный вариант этой шкалы/классификации, которая упоминается во всех руководствах, в том числе и российских (табл.1).

Таблица 1. Классификация травмы яичка и мошонки

Степень тяжести травмы	Травма яичка	Изолированная травма мошонки
I	Сотрясение, ушиб или гематома без видимого разрыва	Сотрясение, ушиб или гематома видимого разрыва яичка и его оболочек
II	Разрыв <25% диаметра мошонки	Разрыв белковой оболочки без видимого разрыва яичка
III	Разрыв >25% диаметра мошонки	Разрыв белочной оболочки с потерей паренхимы <50% объема
IV	Разрыв или отрыв мошонки <50% диаметра или площади	Разрыв паренхимы с потерей паренхимы >50% объема
V	Авульсия (отрыв) мошонки >50% площади	Травматическое разрушение (размозжение) яичка или авульсия (отрыв) яичка от семенного канатика

## ДИАГНОСТИКА ТРАВМЫ ЯИЧКА

При травме мошонки и яичка существенное значение имеет физикальное обследование. Однако пальпация травмированного яичка нередко затруднена вследствие интенсивного болевого синдрома [8]. Диафаноскопия также может быть полезна в дифференциальной диагностике гидро- и гематоцеле [9,10].

Ультразвуковое сканирование является основой современной диагностики при тупой травме мошонки. Некоторые авторы указывают на недостаточную чувствительность и специфичность ультразвукового сканирования, склоняясь к расширению показаний к хирургической ревизии органов мошонки со стороны травмы [11-13]. Ряд других исследователей не поддерживают такую позицию, считая, что это может привести к ненужным хирургическим вмешательствам в ситуациях, когда можно было ограничиться консервативной тактикой [14,15].

С совершенствованием медицинской аппаратуры специфичность и чувствительность ультразвукового сканирования возрастает, но все равно расхождения между результатами физикального исследования, ультразвукового сканирования и данными хирургической ревизии яичка встречаются нередко. S. Sallami и соавт. на основании физикального исследования заподозрили разрыв белочной оболочки яичка у 51 пациента, однако ультразвуковое сканирование подтвердило это предположение лишь у 34 из них. Из 56 пациентов с интактными оболочками травмированного яичка по данным ультразвукового исследования, при хирургической ревизии 14 мужчин имели разрыв оболочки. По расчетам авторов статьи, чувствительность и специфичность ультразвукового сканирования при травме яичка составили 66,7% и 75% соответственно [16].

Многообещающие данные получены для контрастной ультрасонографии. УЗИ-контрастирование (CEUS) обеспечивает улучшенную визуализацию кровоснабжения яичка и является ценным инструментом, когда традиционное УЗИ дает неубедительные результаты [17,18].

Ультразвуковое сканирование является легкодоступным, быстрым, недорогим и неинвазивным методом диагностики, не связанным с воздействием ионизирующего излучения. Однако диагностическая ценность исследования существенно зависит как от квалификации специалиста, так и технических возможностей клиники.

Альтернативные методы визуализации, такие как мультиспиральная компьютерная томография или магнитнорезонансная томография, при изолированном повреждении органов мошонки используются редко, однако они могут быть полезны для визуализации сложных сочетанных травм, особенно при подозрении на наличие перелома костей таза [17,19]. S.H. Kim продемонстрировал 100% диагностическую точность магнитнорезонансной томографии при дифференциальной диагностике разрыва яичка, ушиба яичка с гематоцеле и гематомы тканей мошонки [20].

## ТУПАЯ ТРАВМА ЯИЧКА

Рекомендации по тактике лечения тупой травмы яичка выпустили несколько авторитетных медицинских организаций. Европейская урологическая ассоциация при участии Европейской академии андрологии в 2014 году опубликовала основные принципы оказания помощи при травме органов мочеполовой системы [21]. В том же году выходит руководство Американского общества урологов [22]. В 2018 году вышли рекомендации Британского общества урологов и хирургов [23].

Показания к хирургической ревизии в условиях острой травмы мо-

шонки идентичны вышеуказанных рекомендациях и включают разрыв яичка и гематоцеле, трехкратно превосходящее по объему контрлатеральное яичко. Большинство рекомендаций руководства по травмам мочеполовой системы получены из доказательств класса В и С или основаны на экспертном заключении (класс D). На недостаточный уровень доказательности рекомендаций этих международных урологических сообществ указывает D.J. Bryk [24]. Для повышения уровня доказательности, по мнению автора, необходимы мультицентровые исследования.

Сложен вопрос о консервативной тактике при травматическом повреждении яичка и мошонки. Вполне очевиден выбор в пользу консервативной тактики при травматическом отеке яичка, его оболочек, тканей мошонки и отсутствии гематом [21]. Европейская урологическая ассоциация рекомендует консервативное лечение также при незначительных интратестикулярных гематомах, однако конкретный объем не уточнен. При обнаружении крупной интратестикулярной гематомы применяется хирургический дренаж. При гематоцеле большого объема, разрыве белочной оболочки, разрыве яичка целесообразно экстренное хирургическое вмешательство [21]. После экономной резекции нежизнеспособной ткани белочная оболочка должна быть ушита наглухо. При недостатке оставшихся тканей возможна первичная пластика яичка с использованием лоскута влагалищной оболочки [22].

В отношении гематом тканей мошонки и гематоцеле ясности больше. J.C. Buckley и соавт. предложили оперировать нарастающие и/или напряженные гематомы размером более 5 см [14]. Британская урологическая ассоциация рекомендуют наблюдение за гематомой в течение 72 часов с ревизией в случае нарастания или напряжения [23]. ■

Гематоцеле представляет собой скопление крови между белочной и влагалищной оболочками и часто осложняет тупую травму яичка. Одной из причин образования гематоцеле может быть разрыв белочной оболочки с последующей экстрюзией семенных канальцев или разрыв полюса яичка. Из-за высокой частоты потери яичек, связанных с отсроченным вмешательством при гематоцеле. Европейская урологическая ассоциация рекомендует проведение экстренной ревизии травмированного органа при гематоцеле в три раза превышающем по объему контрлатеральное яичко [21].

В.М. Делягин считает, что комбинация гематоцеле любого размера с интратестикулярной гематомой должна быть расценена как признак разрыва яичка даже при отсутствии эхографических признаков разрыва [13].

Несмотря на четкую позицию гайдлайнов, отдельные авторы оспаривают необходимость первичной ревизии мошонки. J. Cubillos наблюдал консервативно 7 мальчиков 11-14 лет с гематоцеле и УЗИ-признаками разрыва белочной оболочки. Ни в одном случае не наблюдалось абсцесса или атрофии и не потребовалось отсроченной орхиэктомии. Период наблюдения составил 6 месяцев. Спустя 3 недели автор наблюдал положительную динамику в отношении отека яичка и гематоцеле; через 3 месяца отмечалось полное разрешение гематом и возврат нормальной тестикулярной архитектоники [9]. S.H. Lee и соавт. сообщили о 74 пациентах с разрывом яичек, из которых 64 подверглись хирургическому вмешательству, а 10 наблюдали консервативно. Атрофия яичка наблюдалась у 18% среди оперированных и 20% в группе консервативной терапии – без достоверных различий между группами. Однако среди прооперированных отмечалось более быстрое разрешение болевого синдрома [25].

В действующих рекомендациях медицинских ассоциаций и в от-

дельных исследованиях, показания к орхэктомии особо не оговорены. В отсутствие объективных критериев оперирующий хирург полагается на собственный опыт и визуальную оценку жизнеспособности тканей. В настоящее время не опубликовано исследований, которые смогли бы прояснить, какой минимальный объем яичка является перспективным для выживания; следует ли оставлять яички сомнительной жизнеспособности на месте, чтобы определить, восстанавливаются ли они, например, гормональную функцию. При этом в качестве предикторов можно было бы рассматривать время с момента травмы до момента обращения за урологической помощью, перфузию яичка по результатам доплер-УЗИ, тяжесть по шкале AAST. Европейская урологическая ассоциация, наряду с полным размождением яичка, предусматривает возможность орхэктомии, если пациент гемодинамически не стабилен или реконструкция поврежденного яичка технически не исполнима [21].

Существенным фактором, влияющим на исход оперативного лечения травмы яичка, является время, прошедшее с момента нанесения повреждения до обращения пациента за урологической помощью. S.H. Lee отмечает, что при позднем обращении (>72 часов с момента травмирования) более 60% пациентов подвергаются орхэктомии, в то время как при раннем обращении (в течение нескольких часов) яичко удается реконструировать у 90% пострадавших [25].

В отношении сохранения фертильности поврежденного яичка требования еще жестче. По мнению A. Kutikov максимальное зарегистрированное время ишемии с удачными исходами сохранения фертильности составило всего 6 часов [26].

A.S. Manjunath уточняет и детализирует данные предыдущих авторов [27]. Риск орхиэктомии составлял 5% при обращении пациента от 0 до 6 часов после травмиро-

вания, 20% – через 7-12 часов и 80% – при позднем обращении (> 24 ч).

При решении вопроса об орхэктомии некоторые авторы ориентируются на шкалу травматических повреждений Американской урологической ассоциации. S. Salami и соавт. предложили следующую тактику: консервативное лечение при I степени; ревизия яичка, при необходимости орхэктомия для II-IV степеней и орхэктомия по абсолютным показаниям при V степени [16]. Поскольку предоперационная оценка AAST OIS основана на данных ультразвуковой диагностики и физикального осмотра, интраоперационная оценка вносит существенные коррективы.

Тактика при травме яичка зависит не только от анатомической целостности органа, но и от сохранности кровотока в нем. Поскольку яичковая артерия и ее крупные паренхиматозные ветви визуализируется при УЗИ в 90% и 95% соответственно, ее целостность могла бы служить хорошим признаком для прогнозирования атрофии яичка, а ее повреждение наводит на мысль о необходимости орхиэктомии [28].

Разрыв белочной оболочки всегда сопровождается нарушением кровоснабжения пораженной части яичка. Уменьшенная или отсутствующая перфузия по доплеровскому ультразвуковому исследованию может предоставить полезную дополнительную информацию жизнеспособности травмированной части органа. Если не кровоснабжается все яичко, следует подозревать повреждение семенного канатика: авульсию или перекрут [29].

I.S. Arda и соавт. предложили довольно простую шкалу определения жизнеспособности ткани яичка на основании интраоперационного кровотока из ткани яичка [30].

- I степень – достаточное кровотока, т.е. кровотока или просачивание при получении биопсии;

- II степень – недостаточное кровотока, без кровотока сразу после разреза, но начинается с 10 мин;



• III степень – без кровотечения после 10 мин.

Артериальное кровотечение определялось как ярко-красная кровь; более темная окраска, указывающая на венозную кровь, не учитывалась при оценке. Окончательное хирургическое решение о том, следует ли сохранить тестикулярную ткань или яичко, было сделано в соответствии со степенью кровотечения. При I и II степени рекомендовано сохранение ткани, и при III степени – удаление яичка. Такая классификация кровотечения из тканей во время операции продемонстрировала 100% чувствительность и 78% специфичность для прогнозирования жизнеспособности яичка при гистологическом сопоставлении удаленных тканей (геморрагические и некротические ткани) [30].

*Резюме.* Все авторы рекомендуют ревизию яичка при подозрении на его разрыв в кратчайшие сроки и максимально щадяще относиться к травмированным тканям, по возможности выполняя органосохраняющую операцию. Однако нет четких рекомендаций на предмет выбора методики реконструктивной операции при разрыве яичка.

В отношении ушиба яичка ясности меньше. Идея сравнивать объем травматического гематоцеле с противоположным яичком представляется не вполне логичной. Еще менее понятно, почему показанием к оперативному лечению служит объем гематоцеле, превышающий контралатеральное яичко именно втрое, а не, например, вдвое. Здесь целесообразно проведение дополнительного исследования.

## ОТКРЫТЫЕ РАНЕНИЯ ЯИЧКА

В зарубежных источниках наиболее частой причиной проникающих ранений мошонки в мирное время называют огнестрельные ранения (криминальная травма) [12]. В русскоязычных источниках наряду с криминальной травмой, причем не обязательно огнестрельной,

в качестве частой причины указываются дорожно-транспортные происшествия [31].

В связи с анатомическими особенностями, в основном, благодаря кремастерному рефлексу, повреждение яичка наблюдается далеко не во всех случаях открытого ранения мошонки. М.А. Vjurlin и соавт. отмечают, что при открытой ране мошонки повреждение яичка произошло лишь у 63% пострадавших [12]. J. Simhan сообщает о еще меньшей вероятности – 48% [32]. Однако при открытых ранениях двустороннее поражение яичек встречается чаще, чем при тупой травме.

Пациентов с проникающей травмой, как правило, немедленно берут на экстренную операцию. Ультразвуковое сканирование выполняется не всегда. Однако в отечественных рекомендациях подчеркивается необходимость выполнения при открытой травме ультразвукового сканирования и даже рентгенографии мошонки, что позволяет выявить инородное тело при огнестрельных слепых ранениях [33]. Также важно исключить травму контралатерального яичка и корня полового члена [34].

Показания к орхэктомии при открытом ранении яичка возникают существенно чаще, чем при тупой травме. М.А. Vjurlin сообщает о 35% первичных орхэктомий среди экстренно оперированных по поводу ранения яичка [12].

Выбор конкретной методики вмешательства при открытом повреждении яичка аналогичен таковому при закрытых травмах этого органа. Нарушения гемодинамики, нередко сопровождающие тяжелые повреждения мужских половых органов, являются дополнительным весомым аргументом в пользу выполнения орхэктомии [21].

*Резюме:* открытые ранения яичка являются абсолютным показанием к его ревизии, при этом тактика хирургической помощи существенных отличий по сравнению с тупой травмой не имеет.

## ЭКСТРЕННОЕ СОХРАНЕНИЕ ФЕРТИЛЬНОСТИ

Вопрос о тактике сохранения фертильности при серьезной травме яичек начал поднимать исследователями лишь последние несколько лет, хотя вполне очевидно, что двухсторонняя травма органов мошонки или повреждение единственного яичка может привести к необратимой утрате фертильности [35-37].

D.Y. Woodruff и соавт. сообщают об успешной криоконсервации эякулята у пациента с травмой единственного яичка спустя 2 суток после нанесения повреждения [38]. G. Liguori и соавт. представили случай мотоциклетной травмы единственного функционирующего яичка [36]. Произведена резекция яичка по причине его разрыва. Спустя 10 суток выполнена криоконсервация эякулята с нормальной концентрацией, что оказалось правильным клиническим решением, поскольку спустя 5 месяцев у пациента выявлены только единичные сперматозоиды в эякуляте.

Отсроченный подход основан на возможности сохранения в течение некоторого времени зрелых подвижных сперматозоидов в семенных пузырьках даже в случае полной утраты действующей паренхимы яичек. Этот феномен хорошо прослеживается при вазорезекции, когда после пересечения семявыносящего протока подвижные сперматозоиды определяются в эякуляте еще несколько месяцев [39].

*Резюме.* Криоконсервация эякулята позволяет с большой долей вероятности сохранить пострадавшему фертильность и может быть предложена пациентам с высоким риском атрофии, особенно, единственного яичка.

## АНТИБАКТЕРИАЛЬНАЯ ПРОФИЛАКТИКА ПРИ ОПЕРАТИВНОМ ЛЕЧЕНИИ ТРАВМ ЯИЧКА

Лекарственная терапия при оказании экстренной помощи

пациентам с травмой мошонки и яичка играет вспомогательную роль. Все авторы акцентируют внимание на необходимости активной терапии болевого синдрома, очень характерного для травмы яичка, особенно осложненной гематоцеле. Однако наибольшие вопросы вызывает антибактериальная профилактика при оперативном лечении травмы яичка.

В случае открытой травмы яичка принципиальных разногласий нет. Антибактериальная профилактика показана всем пациентам. Обычно рекомендуются препараты с широким спектром антибактериальной активности, как правило, из группы полусинтетических пенициллинов [3,21,23,40,41,]. Отдельные авторы особо подчеркивают необходимость продленных курсов профилактики, считая основной задачей предотвращение инфекционных некрозов (гангрены) мошонки, что характерно для сильно загрязненных открытых ранений [40,41,23].

D. Summerton оценивает эффективность адекватной антибактериальной профилактики при открытой травме яичка и мошонки в 92% [21].

При тупой травме яичка W.P. Tap находит целесообразным совсем отказаться от антибактериальной профилактики и назначать антибактериальные средства только при наличии у пациента проявлений орхита или эпидидимита [42]. Автор рекомендует фторхинолоны или сульфаметоксазол/триметоприм, объясняя свой выбор липофильностью этих препаратов и их хорошим проникновением в ткани яичка. Оптимальная длительность курса терапии составляет 2-4 недели.

S. Sallami также не рекомендует проведение антибактериальной профилактики при операциях по поводу тупой травмы яичка и мошонки [16].

В виду ограниченности числа публикаций по вопросам антибактериальной профилактики при травме мошонки и яичка можно проанализировать рекомендации по антибактериальной профилактике в хирур-

гии. В частности, при открытых ранениях мягких тканей вообще (без уточнения локализации).

В хирургии распространены рекомендации антибактериальной профилактики одной дозой препарата, вводимой за 0,5-1 час до оперативного вмешательства. Это делается с целью минимизации риска селекции полирезистентных госпитальных штаммов в стационаре, снижения стоимости оказания медицинской помощи [43,44].

Препараты выбора должны иметь высокую активность в отношении грамположительных возбудителей. Расширение спектра профилактики в сторону грамотрицательных микроорганизмов, согласно исследованию В.А. Lloyd, не приводит к снижению частоты инфекционных процессов в ране [45]. Воспаление/нагноение раны наблюдалось у 3% пациентов, получавших с целью антибактериальной профилактики антистафилококковые препараты – цефазолин и клиндамицин, то время как у пациентов, где применялись комбинированные схемы с включением антибиотиков антиграммотрицательного ряда инфекционно-воспалительных осложнений вовсе не наблюдалось. Тем не менее, разница не была статистически значимой ( $p=0,345$ ). Результаты исследования побуждают к дискуссии. Сомнения вызывает идея использовать бактериостатики линкозамиды (в частности, клиндамицин) в качестве антибактериальной профилактики. Вероятность неосложненного течения раны, составившая 97%, более чем достаточна, чтобы признать профилактику эффективной. Тогда зачем же прилагать какие-то усилия и назначать многокомпонентные схемы с включением фторхинонов или аминогликозидов? Да и различия не достигли уровня достоверности, по всей видимости, вследствие малого абсолютного количества зарегистрированных осложнений.

J.C. Lane и соавт. на основании метаанализа 11 исследований не выявили никаких убедительных доказа-

тельств, подтверждающих профилактическое применение противомикробных препаратов при лечении обширных травм мягких тканей и простых рваных ран [46]. Авторы также отмечают, что излишне продолжительная антибактериальная профилактика может привести к распространению резистентных инфекций в стационаре.

Хирурги особо заостряют внимание на целесообразности широкого применения антисептиков при открытых ранениях мягких тканей. В некоторых случаях можно ограничиться только ими, не прибегая к системной антибактериальной профилактике. В. Roth и соавт. показали преимущества по эффективности 0,04% раствора полигексанида (частота раневой инфекции 1,7%) над раствором повидон-йода (частота раневой инфекции 4,8%) и 4% перекиси водорода (частота раневой инфекции 11,7%;  $p < 0,001$  для всех) [47].

*Резюме.* Вопросы антибактериальной профилактики при оперативном лечении травм яичка проработаны не в полной мере. В частности, нечетко определены показания к антибактериальной профилактике при тупой травме яичка, хотя при открытой травме большая часть исследователей считает целесообразным проводить системную антибактериальную профилактику. В отношении выбора конкретного препарата ясности несколько больше – преимущества должны иметь лекарственные средства с высокой антистафилококковой активностью. Кроме того, показано местное применение антисептиков, особенно при открытых ранениях.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Вопросы ургентной помощи при травме органов мошонки в настоящее время проработаны недостаточно. Имеющиеся статьи и рекомендации освещают далеко не все аспекты. Противоречивость показаний к органосохраняющим и органонуносящим операциям при травме

органов мошонки, недостаточная изученность рисков и путей их уменьшения, нерешенность вопроса

антибактериальной профилактики демонстрируют необходимость дальнейших исследований и разработки

алгоритмов оказания экстренной урологической помощи при данной нозологии. ■

**Ключевые слова:** ушиб яичка, разрыв яичка, открытое ранение яичка, ургентная андрологическая помощь, антибактериальная профилактика.

**Key words:** testicular bruise, testicle rupture, open wound of testicle, urgent andrological care, antibacterial prophylaxis.

#### Резюме:

В статье проанализирована современная литература по вопросам диагностики и экстренной помощи при травме яичка. Диагностика повреждений яичка базируется на физикальном обследовании пациента и ультразвуковом сканировании травмированного органа. Чувствительность и специфичность ультразвукового сканирования при травме яичка составили 66,7% и 75% соответственно.

При разрыве яичка вследствие тупой травмы рекомендуется ревизия яичка в кратчайшие сроки и максимально щадящее отношение травмированным тканям. Однако четких рекомендаций на предмет выбора методики реконструктивной операции нет. При ушибе яичка оперативное вмешательство рекомендуется лишь при гематоцеле, втрое превышающим по объему контралатеральное яичко.

Открытые ранения яичка являются абсолютным показанием к его ревизии, при этом тактика хирургической помощи существенных отличий по сравнению с тупой травмой не имеет.

Вопросы антибактериальной профилактики при оперативном лечении травм яичка проработаны не в полной мере. Нечетко определены показания к антибактериальной профилактике при тупой травме яичка, хотя при открытой травме антибактериальная профилактика считается целесообразной.

Кроме того, в статье рассмотрены современные разработки в области криоконсервации эякулята, что позволяет с большой долей вероятности сохранить пострадавшему фертильность даже при полном разрушении действующей паренхимы яичек.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

#### Summary:

#### Diagnostics and treatment of testicular trauma: the modern view on the problem

Yarovoy S.K., Khromov R.A., Kasatonova E.V.

The paper presents the analysis of the up-to-date literature related to the diagnostics and emergency management of testicular trauma. The diagnostics is based on physical examination of the patient and ultrasound scanning of the organ injured. In case of testicular trauma, the sensitivity and specificity of scanning were 66.7% and 75%, respectively.

In case of testicular rupture, revision of the testicle is recommended as soon as possible; the damaged tissues should be treated delicately. However, there are no exact recommendations regarding the choice of the method of reconstructive surgery. In case of testicle injury, surgical intervention is advised only in case of hematocele, whose volume is three-fold higher than the contralateral testicle.

In case of open testicle wounds, there is an absolute indication for testicle revision; in this case, the tactics of surgical intervention does not have any substantial differences, in comparison with the management of blunt trauma of the testicle.

In case of surgical treatment of testicle trauma, the issue of antibacterial prophylaxis is not studied enough. The indications for the prophylaxis are not defined clearly enough for blunt trauma, although antibacterial therapy is reasonable in case of open wounds.

Moreover, the paper reviews the modern advances in the field of semen cryoconservation, which is highly likely to save the fertility of a patient, even in case of a complete destruction of the testicular parenchyma.

Authors declare lack of the possible conflicts of interests.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Епанчинцева Е.А., Селятицкая В.Г., Свиридова М.А., Лутов Ю.В. Медико-социальные факторы риска бесплодия у мужчин. *Андрология и генитальная хирургия* 2016;17(3): 15-17
2. Гринёв А. В., Сафонов Д. В., Николаев С. И. Андрология как важная клиническая дисциплина в медицинском образовании. *Смоленский медицинский альманах* 2017;(2):142-147.
3. Vocchi F. Early exploratory intervention in scrotal trauma. *Urologia* 2013;80(2): 56-57. doi 10.5301/RU.2013.10764
4. Аляев Ю.Г., Глыбочко П.В., Пушкарь Д.Ю. Урология. Российские клинические рекомендации. М.: ГЕОТАР-Медиа. 2015, с. 145-150.
5. Лопаткин Н.А. Урология: национальное руководство, [под ред. Н.А. Лопаткина] 2009, 1024 с.
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. Park JS, Lee SJ. Testicular injuries-efficacy of the organ injury scale developed by the American association for the surgery of trauma. *Korean J Urology* 2007;(1):61-65.
8. Adlan T, Freeman SJ. Can ultrasound help to manage patients with scrotal trauma? *Ultrasound* 2014;(4):205-212.
9. Cubillos J. A conservative approach to testicular rupture in adolescent boys. *J Urol* 2010;184(4 Suppl):1733-8. doi: 10.1016/j.juro.2010.03.114.
10. Салопенкова А.Б., Проценко Я.Н. Диагностика ишемии яичка у детей. *Детская хирургия* 2015;(6):141-143.
11. Chandra RV. Rational approach to diagnosis and management of blunt scrotal trauma. *Urology* 2007;70(2):230-234. doi: 10.1016/j.urology.2007.03.064.
12. Bjurlin MA, Kim DY, Zhao LC, Palmer CJ, Cohn MR, Vidal PP, et al. Clinical characteristics and surgical outcomes of penetrating external genital injuries. *J Trauma Acute Care Surg* 2013;74(3):839-44. doi: 10.1097/TA.0b013e31827e1b8a.
13. Делягин В. М., Тарусин Д. И., Уразбагамбетов А. Ультразвуковые исследования при патологии органов мошонки. *Репродуктивное здоровье детей и подростков* 2014;(3):61-69.
14. Buckley JC, McAninch JW. Diagnosis and management of testicular ruptures. *Urol Clin North Am* 2006;33(1):111-6. doi: 10.1016/j.ucl.2005.11.002
15. Болатов А.Д., Хайрли Г.З., Жиенбаев Е.Р., Айнаев Е.И., Ахметов Д.Э., Балпуков У.Ж. Тупая травма мошонки, приведшая к одностороннему разрыву яичка. *Клиническая медицина Казахстана* 2017;(2):44.
16. Sallami S. Blunt scrotal trauma in adults: a multi-institution study evaluating the American Association for the surgery of trauma organ injury grading scale about 107 cases. *Tunis Med* 2017;95(5):331-335.
17. Wang A, Stormont I, Siddiqui MM. A review of imaging modalities used in the



- diagnosis and management of scrotal trauma. *Curr Urol Rep* 2017;18(12):98. doi: 10.1007/s11934-017-0744-1.
18. Bertolotto M. Multiparametric US for scrotal diseases. *Abdom Radiol (NY)* 2018;43(4):899-917. doi: 10.1007/s00261-018-1510-7.
  19. Parenti GC, Feletti F, Carnevale A, Uccelli L, Giganti M. Imaging of the scrotum: beyond sonography. *Insights Imaging*. 2018;9(2):137-148. doi: 10.1007/s13244-017-0592-z.
  20. Kim SH1, Park S, Choi SH, Jeong WK, Choi JH. The efficacy of magnetic resonance imaging for the diagnosis of testicular rupture: a prospective preliminary study. *J Trauma* 2009;66(1):239-42. doi: 10.1097/TA.0b013e318156867f.
  21. Summerton DJ, Djakovic N, Kitrey ND, Kuehhas FE, Lumen N, Serafetinidis E, et al. Guidelines on urological trauma. *EAU* 2014, 76 p. URL: [https://uroweb.org/wp-content/uploads/24-Urological-Trauma\\_LR.pdf](https://uroweb.org/wp-content/uploads/24-Urological-Trauma_LR.pdf).
  22. Morey AF, Brandes S, Dugi DD 3rd, Armstrong JH, Breyer BN, Broghammer JA, et al. Urotrauma: AUA guideline. *J Urol* 2014;192(2):327-35. doi: 10.1016/j.juro.2014.05.004.2014;(2):327-335.
  23. Lucky M, Brown G, Dorkin T, Pearcy R, Shabbir M, Shukla CJ, et al. British Association of Urological Surgeons (BAUS) consensus document for the management of male genital emergencies-testicular trauma. *BJU Int* 2018;121(6):840-844. doi: 10.1111/bju.14163
  24. Bryk DJ, Zhao LC. Guideline of guidelines: a review of urological trauma guidelines. *BJU Int* 2016;117(2):226-34. doi: 10.1111/bju.13040
  25. Lee SH, Bak CW, Choi MH, Lee HS, Lee MS, Yoon SJ. Trauma to male genital organs: A 10-year review of 156 patients, including 118 treated by surgery. *BJU Int* 2008;101(2):211-5. doi: 10.1111/j.1464-410X.2007.07265.x.
  26. Kutikov A, Casale P, White MA, Meyer WA, Chang A, Gosalbez R, et al. Testicular compartment syndrome: a new approach to conceptualizing and managing testicular torsion. *Urology* 2008;72(4):786-9. doi: 10.1016/j.urology.2008.03.031.
  27. Manjunath AS, Hofer MD. Urologic Emergencies. *Med Clin North Am*. 2018;102(2):373-385. doi: 10.1016/j.mcna.2017.10.013.
  28. Дуйшеналиев А. А. Морфометрические и гемодинамические показатели при посттравматическом орхоэпидидимите. *Вестник КГМА им. ИК Ахунбаева* 2014;(4):55-57.
  29. Adlan T, Freeman SJ. Can ultrasound help to manage patients with scrotal trauma? *Ultrasound* 2014;22(4):205-12. doi: 10.1177/1742271X14545911.
  30. Arda I S, Özyaylali I. Testicular tissue bleeding as an indicator of gonadal salvageability in testicular torsion surgery. *BJU Int* 2001;87(1):89-92.
  31. Дмитриева О.А., Федченко Т.М., Даниляк Т.А. Некоторые вопросы судебно-медицинской экспертизы при повреждениях наружных половых органов мужчин. *Проблемы экспертизы в медицине* 2009;9(1):14-17
  32. Simhan J, Rothman J, Canter D, Reyes JM, Jaffe WI, Pontari MA. Pneumoscrotum after colonoscopy. *Can J Gastroenterol* 2008;22(4):411-3.
  33. Аль-Шукри С.Х., Боровец С.Ю., Голощапов Е.Т., Горбачев А.Г., Белоусов В.Я., Борискин А.Г., Рыбалов М.А. Клинические рекомендации по оказанию скорой медицинской помощи при травме мужских мочеполовых органов, инородном теле уретры и мочевого пузыря, фимозе и парафимозе. *Урологические ведомости* 2013; (4):22-28.
  34. Deurdulian C, Mittelstaedt CA, Chong WK, Fielding JR. US of acute scrotal trauma: optimal technique, imaging findings, and management. *Radiographics* 2007;27(2):357-369.
  35. Гадоев Р.Ш., Холов А.М., Кодиров И.Х., Гулов Ф.Ч. Открытое повреждение органов мошонки при единственном функционирующем яичке (случай из практики). *Вестник последипломного образования в сфере здравоохранения* 2014;(4):138-138.
  36. Liguori G, Pavan N, d'Aloia G, Bucci S, de Concilio B, Mazzon G, et al. Fertility preservation after bilateral severe testicular trauma. *Asian J Androl* 2014;16(4):650-1. doi: 10.4103/1008-682X.126016.
  37. Starmer BZ, Baird A, Lucky MA. Considerations in fertility preservation in cases of testicular trauma. *BJU Int* 2018;121(3):466-471. doi: 10.1111/bju.14084.
  38. Woodruff DY, Horwitz G, Weigel J, Nangia AK. Fertility preservation following torsion and severe ischemic injury of a solitary testis. *Fertil Steril* 2010;94(1):352.e4-5. doi: 10.1016/j.fertnstert.2009.12.057
  39. Johnson D, Sandlow J I, Vasectomy: tips and tricks. *Transl Androl Urol* 2017;6(4):704-709. doi: 10.21037/tau.2017.07.08.
  40. Dalton DM, Davis NF, O'Neill DC, Brady CM, Kiely EA, O'Brien MF. Aetiology, epidemiology and management strategies for blunt scrotal trauma. *Surgeon* 2016;14(1):18-21. doi: 10.1016/j.surge.2014.06.006.
  41. Lee SH, Lee DG, Choi SK, Choi T, Yoo KH. Trends in testicular injury in Korea. 1986–2015. *J Korean Med Sci* 2017;32(10):1669-1673. doi: 10.3346/jkms.2017.32.10.1669.
  42. Tan WP, Levine LA. What can we do for chronic scrotal content pain? *World J Mens Health* 2017;35(3):146-155. doi: 10.5534/wjmh.17047.
  43. Bratzler DW, Dellinger EP, Olsen KM, Perl TM, Auwaerter PG, Bolon MK, et al. Clinical practice guidelines for antimicrobial prophylaxis in surgery. *Surg Infect (Larchmt)* 2013;14(1):73-156. doi: 10.1089/sur.2013.9999.
  44. Sartelli M, Duane TM, Catena F, Tessier JM, Coccolini F, Kao LS, et al. Antimicrobial stewardship: a call to action for surgeons. *Surg Infect (Larchmt)* 2016 Dec;17(6):625-631. doi: 10.1089/sur.2016.187.
  45. Lloyd BA, Murray CK, Shaikh F, Carson ML, Blyth DM, Schnaubelt ER, et al. Antimicrobial prophylaxis with combat-related open soft-tissue injuries. *Mil Med* 2018 Feb 13. doi: 10.1093/milmed/usx125.
  46. Lane JC, Mabvuure NT, Hindocha S, Khan W. Current concepts of prophylactic antibiotics in trauma: a review. *Open Orthop J* 2012;6:511-7. doi: 10.2174/1874325001206010511.
  47. Roth B, Neuenschwander R, Brill F, Wurmitzer F, Wegner C, Assadian O et al. Effect of antiseptic irrigation on infection rates of traumatic soft tissue wounds: a longitudinal cohort study. *J Wound Care* 2017;26(3):79-87. doi:10.12968/jowc.2017.26.3.79.

## REFERENCES (1, 2, 4-6, 10, 13, 15 28, 31, 33, 35)

1. Epanchintseva E.A., Selyatitskaya V.G., Sviridova M. A., Lutov Yu. V. Mediko-sotsialnyie faktoryi riska besplodiya u muzhchin. [Medical and social risk factors for infertility in men]. *Andrologiya i genitalnaya hirurgiya* 2016;17(3): 15-17. (In Russian).
2. Grinyov A.V., Safonov D.V., Nikolaev S.I. Andrologiya kak vazhnaya klinicheskaya distsiplina v meditsinskom obrazovanii. [Andrology as an important clinical discipline in medical education]. *Smolenskiy meditsinskiy almanah* 2017;(2):142-147. (In Russian).
4. Alyaev Yu.G., Glybochko P.V., Pushkar D.Yu. Urologiya. Rossiyskie klinicheskie rekomendatsii. [Urology. Russian clinical guidelines]. M.: GEOTAR-Media. 2015, p 145-150. (In Russian).
5. Urologiya: natsionalnoe rukovodstvo. [N.A. Lopatkin –editor] [Urology. National guidance]. 2009, 1024 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 pomoschi v Moskve. [Urgent andrological care in Moscow: current status and perspectives of the service]. *Urologiya* 2012;(1):72-76. (In Russian).
10. Salopenkova A.B., Proshchenko Ya.N. Diagnostika ishemii yaichka u detey. [Diagnosis of testicular ischemia in children]. *Detskaya hirurgiya* 2015;(6):141-143. (In Russian).
13. Delyagin V. M., Tarusin D.I. Urazbagambetov A. Ultrazvukovyye issledovaniya pri patologii organov moshonki. [Ultrasound research of scrotum pathology]. *Reproduktivnoe zdorove detey i podrostkov* 2014;(3):61-69. (In Russian).
15. Bolatov A.D., Hayrli G.Z., Zhiensbaev E.R., Aynaev E.I., Ahmetov D.E., Balpukov U.Zh. Tupaya travma moshonki, privedshaya k odnostoronnemu razryvu yaichka. [Blunt scrotal trauma resulting in unilateral ruptured testicle]. *Klinicheskaya meditsina Kazahstana* 2017;(2):44. (In Russian).
28. Duyshenaliev A. A., Morfometricheskie i gemodinamicheskie pokazateli pri post-traumaticheskom orhoepididimite. [Morphometric and hemodynamic indices with post-traumatic orchiepididymitis]. *Vestnik KGMA im. IK Ahunbaeva* 2014;(4):55-57. (In Russian).
31. Dmitrieva O.A., Fedchenko T.M., Danilyak T.A. Nekotorye voprosy sudebno-meditsinskoy ekspertizy pri povrezhdeniyah naruzhnykh polovykh organov muzhchin. [Some questions of forensic medical examination for injuries to male genital organs]. *Problemy ekspertizy v meditsine* 2009;9(1):14-17. (In Russian).
33. Al-Shukri S.H., Borovets S.Yu., Goloschapov E.T., Gorbachev A.G., Belousov V.Ya., Boriskin A.G., Rybalov M.A. Klinicheskie rekomendatsii po okazaniyu skoroy meditsinskoy pomoschi pri travme muzhskih mochevolovykh organov, inorodnom tele uretry i mochevogo puzyrya, fimozе i parafimozе. [Clinical recommendation for first medical emergency treatment in case of male urogenital organs trauma, foreign body in urethra and bladder, phimosis and paraphimosis]. *Urologicheskie vedomosti* 2013; (4):22-28. (In Russian).
35. Gadoev R.Sh., Holov A.M., Kodirov I.H., Gulov F.Ch. Otkrytoe povrezhdenie organov moshonki pri edinstvennom funktsioniruyuschem yaichke (sluchay iz praktiki). [Open damage to the scrotum organs with a single functioning testicle (case from practice)]. *Vestnik poslediplomnogo obrazovaniya v sfere zdravoohraneniya* 2014;(4):138-138. (In Russian).

# Наш опыт обследования урологических больных с высоким уровнем глобулина, связывающего половые гормоны

А.Г. Паршин<sup>1</sup>, Р.А. Елоев<sup>2</sup>

<sup>1</sup> ООО «Европейский институт здоровья семьи», г. Колпино, Санкт-Петербург

<sup>2</sup> СПб ГБУЗ «Городская больница №40», г. Сестрорецк, Санкт-Петербург

## Сведения об авторах:

Паршин А.Г. – к.м.н., врач-уролог, «Европейский институт здоровья семьи», e-mail uro1@yandex.ru

A.G. Parshin – PhD, urologist, European Family Health Institute, e-mail uro1@yandex.ru

Елоев Р.А. – врач-уролог, СПб ГБУЗ «Городская больница №40» г Сестрорецк, Санкт-Петербург

Yeloyev RA – Urologist, St. Petersburg City Clinical Hospital "City Hospital No. 40" in Sestroretsk, St. Petersburg

**Т**ипогонадизм является актуальной проблемой в медицине. К сожалению, роль гипогонадизма недооценена в развитии многих заболеваний в различных областях медицины. Диагноз гипогонадизм продолжает оставаться непростым для врачей различных специальностей.

Основным белком крови, не-обратимо связывающим общий тестостерон или белком-«ловушкой», является глобулин, связывающий половые гормоны (ГСПГ). При повышении ГСПГ фракция свободного тестостерона снижается. Поэтому повышение ГСПГ является одним из признаков гипогонадизма. Известно, что концентрация ГСПГ в норме приблизительно соответствует возрасту мужчины. Однако с одной стороны пороговое значение 71 нмоль/л для постановки диагноза гипогонадизм устраивает не всех специалистов, занятых этой проблемой, с другой стороны нет единого мнения о нижней границе свободного расчетного уровня тестостерона, зависящего от величины этого белка [1]. В нашей практике мы отметили, что симптомы гипогонадизма наблюдаются при увеличении ГСПГ уже примерно на 10 единиц и больше возраста пациента. Поэтому мы решили более подробно проследить результаты обследования таких больных.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проанализированы результаты исследования 53 урологических больных в возрасте от 22 до 67 лет. В анализ включены пациенты со значением ГСПГ на 10 и более единиц опережающих возраст больного. У всех больных производили измерение окружности талии, артериального давления, определение общего тестостерона крови, ГСПГ, лютеинизирующего гормона (ЛГ), тиреотропного гормона (ТТГ), пролактин, глюкозы, липопротеинов высокой плотности, триглицеридов, аланинаминотрансферазы (АЛТ) и аспаргатаминотрансферазы (АСТ). Измерить инсулиноподобный фактор роста (ИФР-1) удалось только у 9 больных. Диагноз инсулинорезистентности (ИР) устанавливался на основании сочетания хотя бы одного фактора риска и двух симптомов по рекомендациям Американской ассоциации клинических эндокринологов. У мужчин старше 40 лет определяли уровень общего простат-специфического антигена (ПСА). Для лабораторной диагностики использовался хемилюминесцентный анализ. Диагноз обострения хронического простатита лабораторно подтверждался на основании микроскопии секрета предстательной железы.

## РЕЗУЛЬТАТЫ

У обследованных пациентов выявлены следующие заболевания:

хронический простатит, эректильная дисфункция, преждевременная эякуляция, мужское бесплодие, снижение сексуального влечения, фимоз, доброкачественная гиперплазия предстательной железы (ДГПЖ), варикоцеле, эпидидимит. Наиболее распространенным диагнозом был хронический простатит – 31 пациент, эректильная дисфункция – 13 пациентов, мужское бесплодие – 10 больных, преждевременная эякуляция – 6 пациентов. Преждевременная эякуляция во всех случаях была вторичной и сочеталась с хроническим простатитом. Остальные диагнозы были редкими (табл. 1). Распределение пациентов по возрасту: от 22 до 29 лет – 13 мужчин, от 30 до 39 лет – 21, 40-49 лет – 11, 50-59 – 3, 60-67 лет – 5. Минимальное значение ГСПГ было 32,5 нмоль/л, максимальное – 138,9 нмоль/л.

ИР выявлена у 24(45%) больных, что составило почти половину. Из этих больных окружность талии менее 94 см обнаружена у 9 пациентов – более чем у одной трети пациентов с ИР. Всего окружность талии менее 94 см выявлена у 24 пациентов (45% среди всех больных). Из 31 больных с простатитом ИР выявлена у 15 (48%) больных.

Двое больных страдали сахарным диабетом 1 типа. ТТГ ниже нормы выявлен у одного пациента с диффузным токсическим зобом. Незначительная гиперпролактинемия наблюдалась у 3 больных

(максимально 460 мМЕ/л). Гепатит В в анамнезе был у 2 пациентов, у одного из них отмечено повышение АСТ и АЛТ в анализах крови. Всего больных с повышением печеночных трансаминаз было двое. Из 9 пациентов, которым удалось определить ИФР-1, у двух выявлено отклонение ниже возрастной нормы. У одного больного повышение ИФР-1 выше возрастной нормы было дополнительным признаком ИР. Повышения ПСА выше возрастной нормы не выявлено. У 5 пациентов ПСА был менее 0,66 нг/мл.

Все пациенты были разделены на 2 группы: первая группа – с лабораторными признаками гипогонадизма, вторая – без убедительных признаков гипогонадизма. К лабораторным признакам гипогонадизма относили хотя бы одно из изменений в следующих лабораторных показателях: повышение уровня ЛГ выше 7,6 мМЕ/мл, уровня тестостерона общего ниже 15 нмоль/л, уровень ГСПГ больше или равно 71 нмоль/л, свободный расчетный тестостерон менее 347 пмоль/л (использована наиболее высокая из предложенных границ свободного расчетного тестостерона) [2]. В первую группу с лабораторными признаками гипогонадизма вошли 34 (64%)

больных. Повышение уровня ЛГ зарегистрировано у 10 больных, снижение общего уровня тестостерона – в 2 случаях, повышение уровня ГСПГ более или равно 71 нмоль/л – у 19 пациентов, снижение уровня свободного расчетного тестостерона – у 22 больных. Распределение диагнозов у больных в первой группе показано в таблице 1. Наиболее распространенным диагнозом был хронический простатит – выявлен у 18 больных этой группы.

У остальных 19 (36%) мужчин второй группы с ГСПГ на 10 и больше возраста не было выявлено вышеперечисленных лабораторных признаков гипогонадизма. Распределение больных по диагнозам во второй группе показано в таблице 1. Наиболее распространенным диагнозом в этой группе был хронический простатит – выявлен у 13 больных. В этой группе только у одного (5%) больного с изолированной тератозооспермией диагноз расценен как не ассоциированный с гипогонадизмом. У остальных 18 (95%) больных этой группы с хроническим простатитом, эректильной дисфункцией, олиго- и/или астенозооспермией механизм развития заболеваний связан, по нашему мнению, с дефицитом тестостерона.

Таким образом, у 95% больных во второй группе диагноз ассоциирован с гипогонадизмом, и только у 5% не удалось проследить такую связь. Статистически значимые различия видны «невооруженным глазом». Поэтому мы предлагаем считать пациентов второй группы, имеющих уровень ГСПГ на 10 ед. и больше возраста, больными с гипогонадизмом, несмотря на отсутствие традиционных современных лабораторных признаков этого диагноза. Двое пациентов этой группы имели низкий уровень ПСА – менее 0,66 нг/мл. Характерной особенностью второй группы пациентов был молодой возраст – всего 3 пациента старше 40 лет и максимальный возраст больных – 43 года.

## ОБСУЖДЕНИЕ

В литературе описаны причины повышения уровня ГСПГ. Среди них гипертиреоз (тиреотоксикоз), цирроз печени и гепатит, снижение уровня гормона роста, снижение уровня инсулина, в том числе в результате низкокалорийной диеты [1,3,4].

Только у единичных пациентов нам удалось выявить описанные в литературе причины повышения уровня ГСПГ: диффузный токсический зоб – 1, гепатит в анамнезе и/или повышение печеночных трансаминаз -3, снижение ИФР-1 – 2 больных. К сожалению, ИФР-1 нам удалось определить только у 9 пациентов, а определение белка 3, связывающего ИФР-1, пока вообще недоступно в Санкт-Петербурге. Последние показатели необходимы для определения снижения уровня гормона роста как одной из причин повышения ГСПГ.

Мы ставили задачей исследования только обследование больных с высоким уровнем ГСПГ, но не результаты лечения таких больных. В представленном исследовании норма ГСПГ рассматривается как значение, равное возрасту мужчины, а повышение ГСПГ более 71 нмоль/л –

Таблица 1. Распределение больных в исследовании

Диагноз	Количество пациентов (%)		
	1 группа (34 больных)	2 группа (19 больных)	Всего (53 больных)
Хронический простатит	18 (44,1)	13 (68,4)	31 (58,5)
- в том числе преждевременная эякуляция	3(8,8)	3(15,8)	6 (11,3)
Эректильная дисфункция	8 (17,6)	5 (26,3)	13 (24,5)
Мужское бесплодие	6 (17,6)	4 (21,1)	10 (18,7)
- олигоастенотератозооспермия	2 (5,9)	2 (10,5)	4 (7,5)
- олигозооспермия	1 (2,9)	-	1 (1,9)
- астенозооспермия	2 (5,9)	1 (5,3)	3 (5,7)
- тератозооспермия	1 (2,9)	1 (5,3)	2 (3,8)
Снижение либидо	1 (2,9)	1 (5,4)	2 (3,8)
Варикоцеле	-	1 (5,4)	1 (1,9)
ДГПЖ	2 (5,9)	-	2 (3,8)
Фимоз	2 (5,9)	-	2 (3,8)
Эпидидимит	1 (2,9)	-	1 (1,9)



как признак гипогонадизма. Если в норме уровень ГСПГ соответствует возрасту мужчины, значение 71 и более рассматривается как гипогонадизм, то в промежутке между нормой, равной возрасту, и 71 нмоль/л для диагностики гипогонадизма конкретного больного остается значение свободного расчетного тестостерона, где используется ГСПГ. Но на какое значение мы должны ориентироваться, если предложены различные значения нижней границы уровня свободного расчетного тестостерона: 225, 230, 232, 243, 250, 280, 347 пмоль/л? [5,6]. Такая вариабельность свидетельствует о несовершенстве границы свободного расчетного тестостерона. В представленном исследовании использовалась самая высокая из предложенных граница свободного расчетного тестостерона, чтобы максимально отделить больных с традиционными лабораторными признаками гипогонадизма и максимально очистить признак «ГСПГ на 10 единиц больше возраста» от влияния существующих лабораторных признаков гипогонадизма.

В выделенной нами второй группе без традиционных лабораторных признаков гипогонадизма (нормальные уровни ЛГ, общего и свободного уровня расчетного тестостерона, ГСПГ менее 71 нмоль/л) продемонстрировано, что в ней также в большинстве своем присутствуют пациенты с такими же заболеваниями, как в первой группе, в основе патогенеза которых лежит дефицит тестостерона. Связь гипого-

надизма с эректильной дисфункцией и мужским бесплодием хорошо известна, хотя роли ГСПГ при этом уделяется недостаточно внимания [5,7]. Влияние дефицита тестостерона на воспаление предстательной железы продолжает признаваться только в узких кругах [5-10].

Из физиологии хорошо известно, что предстательная железа – андроген-зависимый орган, но, когда речь заходит о воспалении предстательной железы, физиология отрывается от урологии, и традиционные многолетние подходы к диагностике и лечению не учитывают гипогонадизм [3,11]. Ярким примером влияния дефицита тестостерона на простатит является первая группа больных в представленном исследовании с традиционными лабораторными признаками гипогонадизма. По нашему мнению, среди причин окислительного стресса предстательной железы при ее воспалении в первую очередь должен быть исключен дефицит тестостерона.

Дополнительным признаком, указывающим на наличие гипогонадизма во второй группе у двух больных, был низкий уровень общего ПСА. Низкий уровень ПСА не относится к традиционным лабораторным признакам гипогонадизма. Тем не менее, есть исследования, которые свидетельствуют об этом [12,13]. Это логично, потому что уровень ПСА – это физиологический фермент предстательной железы. А если для нормальной физиологии предстательной железы требуется тестос-

терон, то при его недостатке физиологические ферменты предстательной железы могут слабо вырабатываться.

Известно, что при ИР происходит снижение ГСПГ, однако оценка такого аспекта как ИР и высокий ГСПГ нам не встречалась в литературе. Поэтому нам показалось интересным продемонстрировать, что у больных с высоким уровнем ГСПГ только по критериям Американской ассоциации клинических эндокринологов почти в половине случаев наблюдается ИР. У трети пациентов это была ИР «худых» лиц. Недостатком нашего исследования было отсутствие биоимпедансного исследования у больных с окружностью талии менее 94 см.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Хотя традиционным признаком ИР является снижение ГСПГ, наше исследование показало, что почти у половины больных с повышенным ГСПГ определяется ИР. Повышение ГСПГ больше возраста больного должно заставить задуматься о гипогонадизме у пациента. Наш опыт свидетельствует о том, что повышение ГСПГ на 10 ед. и больше возраста может служить новым лабораторным маркером гипогонадизма независимо от других лабораторных признаков дефицита тестостерона. Больным с хроническим простатитом следует проводить обследование, направленное на поиск гипогонадизма. ■

**Ключевые слова:** глобулин, связывающий половые гормоны, гипогонадизм, дефицит тестостерона, простатит, инсулинорезистентность.

**Key words:** sex hormone-binding globulin, hypogonadism, testosterone deficiency, prostatitis, insulin resistance.

### Резюме:

Роль гипогонадизма по-прежнему недооценивается в патогенезе многих урологических заболеваний. Одной из граней гипогонадизма является повышение глобулина, связывающего половые гормоны (ГСПГ) – белка, переносчика тестостерона. В статье за точку отсчета принята норма ГСПГ, равная возрасту мужчины. За двухлетний период проанализированы результаты обследования 53 урологических больных, у которых

### Summary:

#### Our experience of examination of urological patients with high level of sex hormone-binding globulin

A.G. Parshin<sup>1</sup>, R.A. Eloev<sup>2</sup>

The role of hypogonadism is still underestimated in the pathogenesis of many urological diseases. One of the facets of hypogonadism is increasing of sex hormone-binding globulin (SHBG), the protein carrier of testosterone. In the article for the reference point was adopted norm

уровень ГСПГ превышал на 10 и более единиц возраст пациента. Наиболее частыми диагнозами больных были хронический простатит, эректильная дисфункция, мужское бесплодие. К сожалению, дефицит тестостерона продолжает оставаться в тени диагностики и лечения воспаления предстательной железы – андроген-зависимого органа. В исследовании обращено внимание на роль гипогонадизма в механизме развития простатита. Авторы смотрят на привычную парадигму «инсулинорезистентность – низкий ГСПГ» с другой стороны, выявляя у половины больных с высоким ГСПГ инсулинорезистентность. Повышение уровня ГСПГ на 10 единиц и больше возраста пациента предлагается считать новым лабораторным маркером гипогонадизма независимо от других лабораторных признаков дефицита тестостерона.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

of SHBG equal to the age of men. Over a two-year period were analyzed results of examinations 53 urological patients in whom SHBG exceeded for 10 units and more than the age of the patient. The most frequent diagnoses of patients were chronic prostatitis, erectile dysfunction, male infertility. Unfortunately, the testosterone deficiency continues to remain in the shadow of the diagnosis and treatment of inflammation of such androgen depending organ as prostate. The study highlighted the role of hypogonadism in the mechanism of prostatitis. The authors look at the usual paradigm of "insulin resistance – low SHBG" on the other hand, revealing half of patients with high level SHBG of insulin resistance. The increasing of SHBG by 10 units and more than the patient's age is proposed to consider the new laboratory marker of hypogonadism independently of all other laboratory signs of testosterone deficiency.

Authors declare lack of the possible conflicts of interests.


## ЛИТЕРАТУРА

1. Калинин С.Ю., Тюзиков И.А., Тишова Ю.А., Ворслов Л.О. Обследование мужчины. М.: Практическая медицина, 2014. 112 с.
2. Lunenfeld B, Mskhalaya G, Zitzmann M, Arver S, Kalinchenko S, Tishova Y, et al. Recommendation on the diagnosis, treatment and monitoring of hypogonadism in men. *Aging Male* 2015;18(1):5-15. doi: 10.3109/13685538.2015.1004049
3. Урология: национальное руководство [под ред. акад. РАМН Н.А. Лопаткина] М.: Гэотар – Медиа, 2009 г. 1024 с.
4. Cangemi R, Friedmann AJ, Holloszy JO, Fontana L. Long-term effects of calorie restriction on serum sex hormone concentrations in men. *Aging Cell* 2010;9(2):236-42. doi: 10.1111/j.1474-9726.2010.00553.x.
5. Калинин С.Ю., Тюзиков И.А., Греков Е.А., Апетов С.С., Ворслов Л.О., Тишова Ю.А. Андрогены и симптомы нарушения функций нижних мочевых путей: исключительно мужская гендерность или нерешенная проблема обоих полов. *Экспериментальная и клиническая урология* 2013;(4):40-46.
6. Тюзиков И.А., Мартов А.Г., Греков Е.А. Взаимосвязь компонентов метаболического синдрома и гормональных нарушений в патогенезе заболеваний предстательной железы (обзор литературы). *Экспериментальная и клиническая урология* 2012;(3):39-46.
7. Тюзиков И.А., Мартов А.Г., Калинин С.Ю. Влияние ожирения и андрогенного дефицита на кровообращение в предстательной железе. *Бюллетень Сибирской медицины* 2012;(2):80-83.
8. Тюзиков И.А., Калинин С.Ю., Ворслов Л.О., Греков Е.А. Коррекция андрогенного дефицита при хроническом инфекционном простатите как патогенетический метод преодоления неэффективности стандартной антибактериальной терапии на фоне растущей антибиотикорезистентности. *Андрология и генитальная хирургия* 2013;(1):55-63.
9. Коган М.И., Ибишев Х.С., Черный А.А. Дефицит тестостерона у пациентов с хроническим бактериальным простатитом. Материалы XII съезда урологов России. М.: 2012. С. 32.
10. Lee J. H., Lee S. W. Testosterone and chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome: a propensity score-matched analysis. *J Sex Med* 2016;13(7):1047-55. doi: 10.1016/j.jsxm.2016.04.070.
11. Клинические рекомендации европейской ассоциации урологов 2017 г. М.: 2017. 1224 с.
12. Rastrelli G1, Corona G, Vignozzi L, Maseroli E, Silverii A, Monami M, et al. Serum PSA as a predictor of testosterone deficiency. *J Sex Med.* 2013 Oct;10(10):2518-28. doi: 10.1111/jsm.12266
13. Matsushita K, Takahashi O, Shimbo M, Endo F, Hattori K. Serum PSA as a predictor of symptomatic hypogonadism. *J Sex Med* 2013;14(1 Suppl.1):33. Abstract 120.

## REFERENCES (1, 3, 5-9, 11)

1. Kalinchenko S.Yu., Tyuzikov I.A., Tishova Yu.A., Vorslov L.O. Obsledovanie muzhchinyi. [Exploration of man]. M.: Prakticheskaya meditsina, 2014. 112 p. (In Russian)
3. Urologiya: natsionalnoe rukovodstvo [editor akad. RAMN N.A. Lopatkin]. [Urology: national guidelines]. M.: Geotar – Media, 2009 g. 1024 p. In Russian)
5. Kalinchenko S.Yu., Tyuzikov I.A., Grekov E.A., Apetov S.S., Vorslov L.O., Tishova Yu.A. Androgeny i simptomyy narusheniya funktsiy nizhnih mochevyih putey: iskluchitelno muzhskaya gendernost ili nereshennaya problema oboih polov. [Androgens and lower urinary tract symptoms: an exclusively male phenomenon or an unsolved problem of both sexes?]. *Ekspierimentalnaya i klinicheskaya urologiya* 2013;(4):40-46. (In Russian).
6. Tyuzikov I.A., Martov A.G., Grekov E.A. Vzaimosvyaz komponentov metabolicheskogo sindroma i gormonalnykh narusheniy v patogeneze zabozevaniy predstatelnoy zhelezyi (obzor literaturyi). [The correlation of metabolic syndrome components and hormonal disorders in prostate diseases]. *Ekspierimentalnaya i klinicheskaya urologiya* 2012;(3):39-46. (In Russian).
7. Tyuzikov I.A., Martov A.G., Kalinchenko S.Yu. Vliyaniye ozhireniya i androgenno defitsita na krovoobraschenie v predstatelnoy zheleze. [Influence of obesity and androgen deficiency on prostatic blood circulation]. *Byulleten Sibirskoy meditsiny* 2012;(2):80-83
8. Tyuzikov I.A., Kalinchenko S.Yu., Vorslov L.O., Grekov E.A. Korrektsiya androgenno defitsita pri hronicheskom infektsionnom prostatite kak patogeneticheskiy metod preodoleniya neeffektivnosti standartnoy antibakterialnoy terapii na fone rastuschey antibiotikorezistentnosti. [Correction of androgen deficiency in chronic infectious prostatitis as pathogenetic method of overcoming inefficiencies standard antibiotics against the growing antibiotic resistance]. *Andrologiya i genitalnaya hirurgiya* 2013;(1):55-63. (In Russian)
9. Kogan M.I., Ibishev H.S., Chernyy A.A. Defitsit testostersona u patientsov s hronicheskim bakterialnyim prostatitom. [Deficiency of testosterone in patients with chronic bacterial prostatitis]. Materialy XII s'ezda urologov Rossii. M.: 2012. S. 32. (In Russian)
11. Klinicheskie rekomendatsii evropeyskoy assotsiatsii urologov 2017 g. [Clinical guidelines of the European Association of Urology]. M.: 2017. 1224 p. (In Russian)





КАКОЕ ЭТО СЧАСТЬЕ  
БЫТЬ ОТЦОМ!



**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., Мадыкин 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.

**SHPHARMA**  
source of healing

Свидетельство о государственной регистрации № RU.77.99.11.003.E.001874.05.18 от 04.05.2018

БАД НЕ ЯВЛЯЕТСЯ ЛЕКАРСТВЕННЫМ СРЕДСТВОМ



# Актуальные вопросы терапии ДГПЖ и хронического простатита.

## Лекция

**В.В. Дутов**

ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского

### Сведения об авторах:

Дутов В.В. – д.м.н., профессор, зав. кафедрой урологии ФУВ, главный научный сотрудник урологического отделения ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского, hammerwise@gmail.com  
Dutov V.V. – Dr. Sc., professor, head. department of urology, chief researcher of the urological department of Moscow regional research clinical Institute. M.F. Vladimirovsky, hammerwise@gmail.com

### АСПЕКТЫ ЛЕЧЕНИЯ ДГПЖ

Знание вопросов лечения доброкачественной гиперплазии предстательной железы (ДГПЖ) и хронического воспаления предстательной железы (ПЖ) представляет собой весьма важный аспект, учитывая разительные изменения в подходах к их лечению за последние годы. Согласно актуальным на сегодня прогнозам во всем мире к 2020 году предвидеться дальнейшее старение населения и увеличение популяции лиц старше 60 лет, которое в ряде стран превысит 100% (США – 110%, Япония – 160%), а в ряде стран приблизится к 200% (Канада) [1,2]. В свою очередь, старение связано с глубокими структурными и функциональными изменениями со стороны нижних мочевых путей, которые в конечном счете могут привести к проявлениям нарушения симптомов функции нижних мочевых путей (СНМП). У мужчин старше 50 лет СНМП по результатам заполнения опросников IPSS выявляются в 20–50% наблюдений, при этом каждые 10 лет прирост составляет 7,3%. Учитывая распространенность СНМП и прогнозируемое стойкое увеличение популяции мужчин старше 60 лет, актуальность данного заболевания существенно возрастает [1-4].

В общем смысле симптомы нижних мочевых путей представляют собой связанное с возрастом состояние, оказывающее существенное влияние на качество жизни пожилых мужчин. СНМП включают в себя прогрессирующее учащенное моче-

испускание, снижение скорости мочеиспускания, ноктурию и эпизоды недержания мочи. В большинстве случаев СНМП обусловлены ДГПЖ, которая определяется у 70% мужчин в возрасте старше 70 лет) [5]. Этим обусловлена важность своевременного лечения и грамотного наблюдения за такими пациентами.

Более чем у 30% мужчин в возрасте 60 лет и у 43% в возрасте 70 лет обнаруживается гипертрофия ПЖ. С возрастом клиническая ДГПЖ становится все более распространенной – она проявляется менее чем у 10% мужчин в возрасте 40 лет, примерно у 13% – 50-летних мужчин, у 34% – 60-летних и у 38% – 70-летних. В этом ключе логично предположить, что из-за старения населения распространенность ДГПЖ далее будет только расти [6]. Так, в 2000 году 6,5 млн мужчин в США получали лечение от ДГПЖ. Скорее всего это число к 2020 году увеличится до 10,3 млн [7]. Помимо этого, существуют данные о сопряжении гистологических проявлений ДГПЖ (70%), увеличения ПЖ (50%) и СНМП (40%) у мужчин старше 60 лет. С возрастом эти проявления становятся только более выраженными, а морфологический субстрат – более ярким [8,9].

Стратегические цели ведения пациентов с СНМП/ДГПЖ можно подразделить на краткосрочные – быстрое устранение симптоматики и долгосрочные: сохранение контроля за симптомами и качеством жизни при длительном приеме лекарств; снижение риска появления осложне-

ний заболевания, связанных с увеличением ПЖ и инфравезикальной обструкцией (в частности, острая задержка мочеиспускания – ОЗМ); снижение вероятности оперативного лечения и, наконец, контроль над прогрессированием болезни. Важно сохранять обратную связь с пациентом и после назначения терапевтического режима. Задачами лечения считаются остановка или уменьшение роста ПЖ, ликвидация или уменьшение динамического компонента обструкции, а также сохранение сексуальной функции. Начиная с конца 80-х годов и по сей день, несмотря на появление новых технологий, таких как лазерная энуклеация и биполярная трансуретральная резекция ПЖ (ТУР ПЖ), сохраняется тенденция к увеличению доли медикаментозных методов терапии в лечении ДГПЖ [9-12].

В качестве иллюстрации можно привести данные популяционного исследования, проведенного с 1987 по 1997 гг в Миннесоте (США), в котором рассмотрены результаты лечения больных ДГПЖ в зависимости от выбранного метода без учета комбинированных методов лечения [13]. Степень устранения симптомов составила 85% при ТУР ПЖ, 51% – при приеме аденоблокаторов (АБ) и 31% – при применении 5 альфа-редуктазы ингибиторов (5-АРИ). Осложнения лечения (20% из них – значительные) возникали в 5,2-30,7% случаев после ТУР ПЖ, в 2,9-43,3% – при назначении АБ, в 13,6-18,8% – при приеме 5-АРИ и в 1-5% случаев – при активном наблюдении из-за про-

грессирования ДГПЖ. Риск смерти спустя 30-90 дней после лечения составил 0,5-3,3% для ТУР ПЖ и 0,8% для остальных методов при назначении мужчинам старше 57 лет. Риск развития полного недержания мочи составил 0,68-1,4% после ТУР ПЖ. В остальных случаях риск недержания связан с возрастом. Необходимость в последующей хирургической коррекции составил 0,6-10,1%, риск развития эректильной дисфункции – 3,3-34,8% после ТУР ПЖ. При приеме АБ эректильная дисфункция развивается у 2% мужчин старше 67 лет, также снижается объем эякулята. Степень влияния на это альфа-адреноблокаторов, однако, не установлена. При назначении 5-АРИ этот показатель равен 2,5-5,3%. Сроки госпитализации при выполнении ТУР ПЖ составляют от 3 до 5 дней и 0 – для других методов [13].

К сожалению, оперативное лечение ДГПЖ далеко не всегда дает блестящие результаты. Согласно данным отечественных исследований, 21% пациентов бывают не удовлетворены полностью результатами лечения; у 24% наблюдается возникновение новых расстройств мочеиспускания в послеоперационном периоде; у 20% больных в отдаленном послеоперационном периоде развивается хроническая венозная недостаточность (ХВН) нижних конечностей, и наконец, 41% не испытывает ощущения полного выздоровления после проведенной операции [14].

Согласно клиническим рекомендациям Европейской Ассоциации урологов (EAU) 2017 года по лечению ненейрогенных СНМП у мужчин, лишь несколько групп препаратов, главным образом, третья генерация АБ и 5-АРИ, могут применяться у пациентов со средними и тяжелыми симптомами. Важно также отметить, что применение 5-АРИ может привести к предотвращению прогрессии заболевания в аспекте развития ОЗМ и необходимости оперативного вмешательства. Комбинированная терапия АБ и 5-АРИ может быть

предложена пациентам со средними и тяжелыми симптомами и увеличенной предстательной железой (более 40 куб см), склонных к прогрессии заболевания. Рекомендации ЕАУ для применения комбинированного лечения подразделяются на первичную оценку выраженности клинических проявлений и уточнение, в зависимости от объема ПЖ. После обследования назначаются АБ и/или ингибиторы 5-фосфодиэстеразы, либо 5-АРИ [15].

Согласно результатам исследования, проведенного южнокорейскими специалистами, в структуре лечения ДГПЖ сегодня доминирует монотерапия АБ. Любопытно, что им в равной степени отдают предпочтение, как урологи, так и врачи общей практики (60% случаев для обоих) [16].

Препараты, относящиеся к альфа-адреноблокаторам, особенно эффективны в следующих случаях:

- превалирование в клинической картине ирритативных симптомов;
- комбинация с финастеридом при наличии сопутствующих obstructивных симптомов;
- после операции в случае нарушенного мочеиспускания;
- при острой задержке мочеиспускания; при сочетании ДГПЖ и хронического простатита;
- для коррекции «липидного профиля» путем снижения уровня липопротеинов, холестерина и триглицеридов крови.

Важно помнить, что эффективность применения АБ оценивается не ранее, чем через 4 недели непрерывного приема. Однако даже при монотерапии этими препаратами зачастую возникает прогрессия заболевания с развитием ОЗМ. В новейших исследованиях демонстрируются преимущества комбинированной терапии (в частности, тамсулозина и финастерида) перед монорежимами в плане профиля безопасности [17].

Работа сербских исследователей демонстрирует, что консервативное лечение ДГПЖ можно считать полноценным только при улучшении

симптомов опорожнения, предотвращении развития заболевания и улучшении сексуальной функции. Нельзя отдавать предпочтение лишь какому-то одному из этих факторов. На ранних стадиях заболевания прием АБ в монорежиме может в некоторых случаях улучшить сексуальную функцию, о чем необходимо предупредить пациентов [18]. Другое исследование той же группы авторов касается возможных осложнений при консервативном лечении ДГПЖ. Как они отмечают в своей статье, клинические рекомендации для мужчин с СНМП, обусловленных наличием ДГПЖ, должны включать оценку сексуальных расстройств, эректильной и эякуляторной составляющей. При выборе метода лечения пациента необходимо предупредить о том, что прием некоторых препаратов может быть сопряжен с риском развития ранее не наблюдавшихся расстройств [19].

В собственное исследование, проведенное автором и коллегами в МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского, были включены 60 мужчин в возрасте от 63 до 85 лет (средний возраст 69 лет) с диагнозом доброкачественной гиперплазии предстательной железы. Критериями включения являлись: наличие симптомов по шкале IPSS более 8 баллов длительностью более 6 месяцев; максимальная объемная скорость потока мочи менее 15 мл/сек и более 5 мл/сек; объем мочеиспускания от 100 до 350 мл; объем остаточной мочи менее 150 мл; объем ПЖ более 60 см<sup>3</sup>; уровень ПСА в сыворотке крови менее 4 нг/мл; а также наличие письменного согласия об участии в исследовании. Предметом изучения было изучение эффективности и безопасности применения комбинации препаратов «Фокусин» (тамсулозин) и «Пенестер» (финастерид). Пациенты были разделены на две равные группы по 30 человек. Основная группа получала комбинацию препаратов Фокусин 0,4 мг + Пенестер 0,5 мг перорально один раз в сутки. Контрольная группа находилась под активным наблюдением. Продолжительность исследования составила

6 месяцев. Контроль проводился в момент включения, а также через 6, 12 и 24 недели после начала исследования. По результатам наблюдения ни у одного больного не возникло острой задержки мочеиспускания. Ретроградная эякуляция наблюдалась у 3 больных, но не заставила их отказаться от приема препаратов. При последнем контрольном обследовании показатели симптоматики по шкале IPSS составили 8-16 баллов, показатели качества жизни – 2-4 балла, максимальная скорость потока мочи ( $Q_{max}$ ) – 10,2-17,6 мл/с. У всех пациентов объем остаточной мочи снизился и колебался от 30 до 60 мл. Большинство пациентов оценили свое состояние как «хорошее» и «очень хорошее». Таким образом, согласно субъективным оценкам, эффективность составила 96,6%, а объективным – 93,3%.

Данные исследования C.G. Roehborn и соавт. от 2010 года говорят о том, что комбинация АБ и 5-АРИ снижает риск острой задержки мочеиспускания на 66%. Однако риск вновь возрастает при отмене препарата, о чем пациент должен быть предупрежден [20]. Кроме того, по данным другой работы комбинированная терапия АБ и 5-АРИ снижает риск ОЗМ на 81%, риск прогрессии ДГПЖ – на 66% и риск хирургического вмешательства – на 67% (по сравнению с 68%, 34% и 64% для монотерапии 5-АРИ и 35%, 39% и 3% при монотерапии АБ, соответственно) [21]. Вместе с тем, после отмены препаратов объем ПЖ, тревожащая пациента симптоматика и показатели ПСА способны возвращаться к исходному уровню. Таким образом, отмена препарата должна производиться только под контролем врача [20-22].

Согласно результатам проспективного рандомизированного двойного слепого исследования EPICS (финастерид vs дутастерид, 12 месяцев терапии, 138 центров по всему миру), эффективность двух препаратов можно считать сопоставимой, однако финастерид заметно уменьшает

объемы ПЖ на 3-й и 12-й месяцы терапии [23,24].

Различия наблюдаются в профиле безопасности: финастерид в большей степени блокирует рецепторы, в меньшей степени вызывает осложнения со стороны либидо, эректильной и эякуляторной функций, а также болезненность и увеличение грудных желез [21]. Преимущества комбинированного назначения препаратов также отмечаются в российских клинических рекомендациях по урологии под ред. Ю.Г. Аляева, П. В. Глыбочко и Д. Ю. Пушкаря [25].

### АСПЕКТЫ ЛЕЧЕНИЯ ХРОНИЧЕСКОГО ПРОСТАТИТА

Известно, что у 43% пациентов хроническое воспаление ПЖ ухудшает прогноз заболевания ДГПЖ [26]. Классификация заболевания включает в себя острый бактериальный простатит (I); хронический бактериальный простатит (II); хронический небактериальный простатит (III), воспалительный (IIIА) и невоспалительный (IIIВ), (в этой же группе можно рассматривать синдром хронической тазовой боли); а также хронический невоспалительный (гистологический) простатит (IV).

Наличие или отсутствие бактериального субстрата в секрете ПЖ или эякуляте является критерием отличия бактериальной и небактериальной форм. Раньше считалось, что при его отсутствии не нужно антибактериальное лечение, однако европейские рекомендации 2017 года советуют при наличии выраженной симптоматики и только лейкоцитов в посевах придерживаться другой точки зрения и назначать двухнедельный курс антибактериального препарата. Заявляется, что в таких случаях речь идет либо о невыявленном возбудителе, либо о погрешностях в исследовании. На первом месте для назначения стоят препараты фторхинолонового ряда, в частности, левофлоксацин [27,28].

В числе патогенетических механизмов простатита отмечаются местные факторы воспаления, а также стресс и психологические факторы. Под их воздействием повышенная аденологическая стимуляция ведет к гипертонусу уретры, что в свою очередь, вызывает развитие неспецифического простатита и синдром уретральной боли, при этом сами симптомы могут вести к усилению стрессового фактора [28].

Близко к этому находится значимая урологам ситуация, когда у пациентов со структурой уретры долго не развивается ДГПЖ, но может развиваться простатит за счет того, что постоянное мочеиспускание против повышенного градиента давления может приводить к забросу в семявыносящие протоки инфицированной порции мочи с развитием воспаления. Такой факт был обнаружен на основании микционной мультиспиральной цистоуретрографии. Сформулирована циклическая схема патогенеза простатита, согласно которой увеличение активности альфа-1-адренорецепторов ведет к турбулентному току мочи, далее формируется интрапростатический рефлюкс, затем происходит повышение внутрипростатического давления и нарушение дренирования протоков ацинусов, в результате чего развивается застой секрета ПЖ, возникает отек, воспаление и ишемия, происходит увеличение тонуса гладкой мускулатуры, что в результате ведет к дальнейшему увеличению активности альфа-1-адренорецепторов. Назначение АБ ведет к разрушению этого замкнутого круга. В частности, Ю.А. Пытель, Н. А. Лопаткин и соавт. в 2004 году продемонстрировали, что препараты этого ряда способны корректировать субклинические нарушения уродинамики в шейке мочевого пузыря и простатической уретре, тем самым препятствуя динамической обструкции [29].

Кроме того, как отмечает в своих исследованиях D. Price, в лечении обструктивных и ирритативных симптомов могут быть эффективны



суперселективные агенты, действующие как на альфа-1-А, так и на альфа-1-В адrenoрецепторы, но не влияющие или влияющие в меньшей степени на альфа-1-В-рецепторы, минимизируя воздействие на регуляцию артериального давления у пожилых пациентов [30].

Также в 2005 году А. В. Сивков высказал мнение, что некоторые формы хронического простатита связаны с первоначальным нарушением функции симпатической нервной системы и гиперактивностью альфа-адренорецепторов. Он же отметил, что до 74% урологов в США назначают АБ более чем у половины больных хроническим простатитом, а клиническая эффективность всех известных альфа-1-адреноблокаторов у больных ХП-III практически одинакова с некоторыми различиями в профиле безопасности [31].

В 2004 году Д. Ю. Пушкар и

соавт. сформировали сводную статистику по препаратам, которые могут применяться для лечения хронического простатита. Превалирует применение антибиотиков, на втором месте – АБ, массаж ПЖ и нестероидные противовоспалительные препараты [32].

К осложнениям ДГПЖ и хронического простатита относятся острая задержка мочеиспускания, рецидивирующие инфекции мочевыводящих путей, камни и дивертикулы мочевого пузыря, гематурия, а также двусторонний уретерогидронефроз. При этом положительный эффект назначения АБ достигает 50%. Препараты этого ряда снижают повышенное уретральное давление, уменьшают тонус шейки мочевого пузыря и гладких мышц предстательной железы, снижают тонус мочевого пузыря и корригируют нарушения мочеиспускания центрального генеза [33]. В качестве примера можно при-

вести препарат Фокусин (тамсулозин, альфа-1-АБ). Связь с белками плазмы у данного препарата составляет 99%, биодоступность – 100%, а комплаентность – 400 мкг/сут, причем одноразовый прием в сутки облегчает следование режиму лечения для пациента. Комбинация Фокусина с Пенестером (финастерид, 5-АРИ) обеспечивает потенцирование эффекта и пролонгацию действия, что позволяет добиться улучшения качества жизни и снижения риска прогрессии заболевания [34].

Терапия ДГПЖ и хронического простатита ставят перед урологом непростую задачу выбора комплексного лечения: с одной стороны, направленного на, по возможности, быстрое избавление пациента от имеющихся у него симптомов с нанесением наименьшего вреда организму в целом, а с другой – препятствующего прогрессированию болезни в будущем. ■

**Ключевые слова:** доброкачественная гиперплазия предстательной железы, хронический простатит, тамсулозин, финастерид, Фокусин, Пенестер.

**Key words:** benign prostatic hyperplasia, chronic prostatitis, tamsulosin, finasteride, Fokusin, Penester.

#### Резюме:

Знание вопросов лечения доброкачественной гиперплазии предстательной железы (ДГПЖ) и хронического воспаления предстательной железы (ПЖ) представляет собой весьма важный аспект, учитывая разительные изменения в подходах к лечению за последние годы. Согласно актуальным на сегодня прогнозам во всем мире к 2020 году прогнозируется дальнейшее старение населения и увеличение популяции лиц старше 60 лет, которое в ряде стран превысит 100% (США – 110%, Япония – 160%), а в ряде приблизится к 200% (Канада).

Стратегические цели ведения пациентов с симптомами нарушения функции нижних мочевых путей (СНМП)/ДГПЖ можно подразделить на краткосрочные – быстрое устранение симптоматики и долгосрочные: сохранение контроля за симптомами и качеством жизни при длительном приеме лекарств; снижение риска появления осложнений заболевания. К сожалению, оперативное лечение ДГПЖ далеко не всегда дает блестящие результаты. Согласно актуальным результатам отечественных исследований, 21% пациентов бывают не удовлетворены полностью результатами лечения; у 24% наблюдается возникновение новых расстройств мочеиспускания в послеоперационном периоде; 41% не испытывает ощущения полного выздоровления после проведенной операции.

Данные многочисленных исследований говорят об эффективности и безопасности комбинированной терапии адреноблокаторами (АБ) и 5 альфа-редуктазы ингибиторами (5-АРИ) – снижается риск ОЗМ на 81%, риск прогрессии ДГПЖ – на 66% и риск хирургического

#### Summary:

##### Relevant issues in the therapy of BPH and chronic prostatitis. A lecture

Dutov V.V.

The proficiency in managing benign prostatic hyperplasia (BPH) and chronic inflammation of the prostate is a fairly crucial aspect, considering the drastic changes in the approaches to the treatment. According to the relevant estimates, further ageing of the population is expected. The increase in the number of people over 60 will be over 100% in a number of countries (110% in the USA and 160% in Japan); in some cases, the increase is expected to be up to 200% (Canada).

The strategies of management of patients with lower urinary tract symptoms/BPH could be divided into short-term, e.g. quick elimination of the symptoms, and long-term ones, such as monitoring of the symptoms and the quality of life in case of long-term administration of drugs and reducing the probability of side effects. Unfortunately, operative treatment of BPH does not always lead to the spectacular results. according to the results of the studies conducted in our country, 21% of patients are not fully satisfied with the results of treatment; 24% of patients have new urination disorders during the post-operative period; 41% of patients do not have the feeling of a complete recovery after the surgery.

The data from many studies indicate the effectiveness and safety of a combined therapy of alpha-blockers (AB) and 5-alpha-reductase inhibitors (5-ARI). This decreases the risk of acute urinary retention by 81%, the risk of BPH progression – by 67% and lowers the proba-

вмешательства – на 67% (по сравнению с 68%, 34% и 64% для монотерапии 5-АРИ и 35%, 39% и 3% для монотерапии АБ, соответственно). Преимущества комбинированного назначения препаратов также отмечаются в российских клинических рекомендациях по урологии под ред. Ю.Г. Аляева, П. В. Глыбочко и Д. Ю. Пушкаря.

Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

bility of surgical intervention by 67% (compared with 68%, 34% and 64% for 5-ARI monotherapy and 35%, 39% and 3% for AB monotherapy, respectively). The advantages of combined administration of drugs are also highlighted in Russian clinical guidelines on urology by YG Alyaev, PV Glybochko and DY Pushkar.

Author declare lack of the possible conflicts of interests.

## ЛИТЕРАТУРА

- Haus BL, Lower urinary tract symptoms (LUTS) and sexual function in both sexes. *334 Eur Urol*. 2004;46(2):229-34. DOI: 10.1016/j.eururo.2004.04.005
- Norman RW, Nickel JC, Fish D, Pickett SN. Prostate-related symptoms' in Canadian men 50 years of age or older: prevalence and relationships among symptoms. *Br J Urol*. 1994;74(5):542-50.
- Sagnier PP, MacFarlane G, Teillac P, Botto H, Richard F, Boyle P. Impact of symptoms of prostatism on level of bother and quality of life of men in the French community. *J Urol* 1995;153(3 Pt 1):669-73.
- Schatz G, Temml C, Waldmüller J, Thürrid T, Haidinger G, Madersbacher S. A comparative cross-sectional study of lower urinary tract symptoms in both sexes. *Eur Urol* 2001;40(2):213-9. DOI: 10.1159/000049775
- Berry SJ, Coffey DS, Walsh PC, Ewing LL. The development of human benign prostatic hyperplasia with age. *J Urol*. 1984;132(3):474-9.
- Naslund MJ, Gilsean AW, Midkiff KD, Bown A, Wolford ET, Wang J. Prevalence of lower urinary tract symptoms and prostate enlargement in the primary care setting. *Int J Clin Pract* 2007;61(9):1437-45. DOI: 10.1111/j.1742-1241.2007.01508.x
- Wei JT, Calhoun E, Jacobsen SJ. Urologic diseases in America project: benign prostatic hyperplasia. *J Urol* 2005;173(4):1256-61. DOI: 10.1097/01.ju.0000155709.37840.fe
- Verhamme KM, Dieleman JP, Bleumink GS, van der Lei J, Sturkenboom MC, Artibani W, et al. Incidence and prevalence of lower urinary tract symptoms suggestive of benign prostatic hyperplasia in primary care—the Triumph project. *Eur Urol*. 2002;42(4):323-8.
- Мазо Е.Б., Чепуров Д.А. Тоникардия (доксиазин) в лечении симптомов нижних мочевых путей. *Урология*. 2003. № 3. С. 15-16.
- Мазо Е.Б., Суханов С.В. Клинические направления применения  $\alpha$ 1-адреноблокатора омника (тамсулозин) в урологической практике *Урология*. 2003. № 4. С. 49-52.
- Gormley GJ, Stoner E, Bruskewitz RC, Imperato-McGinley J, Walsh PC, McConnell JD, The effect of finasteride in men with benign prostatic hyperplasia. *N Engl J Med*. 1992;327(17):1185-91.
- Kevin T. McVary, Claus G. Roehrborn, Andrew L. Avins, Michael J. Barry, Reginald C. Bruskewitz. Management of Benign Prostatic Hyperplasia Published 2010; Reviewed and Validity Confirmed 2014 / URL: [http://www.auanet.org/benign-prostatic-hyperplasia-\(2010-reviewed-and-validity-confirmed-2014\)](http://www.auanet.org/benign-prostatic-hyperplasia-(2010-reviewed-and-validity-confirmed-2014))
- Sarma AV, Jacobson DJ, McGree ME, Roberts RO, Lieber MM, Jacobsen SJ. A population based study of incidence and treatment of benign prostatic hyperplasia among residents of Olmsted County, Minnesota: 1987 to 1997. *J Urol*. 2005;173(6):2048-53. DOI: 10.1097/01.ju.0000158443.13918.d6
- Верткин А. П., Лоран О. Б., Вовк Е. И., Зимин О. Н., Наумов А. В., Пак А. Д., Константинов Г. П., Кешоков Р. Х., Алексеев И. Д. Доброкачественная гиперплазия предстательной железы и ее осложнения в общемедицинской практике. *Consilium Medicum*, 2008;(4):14-21
- Treatment of Non-neurogenic male LUTS, <https://uroweb.org/guideline/treatment-of-non-neurogenic-male-luts/#5> – режим доступа: 25.09.2017
- Park J, Lee YJ, Lee JW, Yoo TK, Chung JI, Yun SJ, et al. Comparative analysis of benign prostatic hyperplasia management by urologists and nonurologists: a Korean nationwide health insurance database study. *Korean J Urol* 2015;56(3):233-9. doi: 10.4111/kju.2015.56.3.233. Epub 2015 Mar 3.
- Höfner K, Ulrich S, Berges R. Combined treatment of BPS with tamsulosin and finasteride : Literature review and prescription data. *Urologe A*. 2017 May;56(5):645-653. doi: 10.1007/s00120-016-0296-x.
- Stojanović N, Bogdanović D. Improvement of sexual function in men with benign prostatic hyperplasia by pharmacologic therapy. *Srp Arh Celok Lek*. 2014;142(9-10):572-8.
- Stojanović N, Ignjatović I, Djenić N, Bogdanović D. Adverse Effects of Pharmacological Therapy of Benign Prostatic Hyperplasia on Sexual Function in Men. *Srp Arh Celok Lek*. 2015;143(5-6):284-9.
- Roehrborn CG, Siami P, Barkin J, Damião R, Major-Walker K, Nandy I, et al. The effects of combination therapy with dutasteride and tamsulosin on clinical outcomes in men with symptomatic benign prostatic hyperplasia: 4-year results from the CombAT study. *Eur Urol* 2010;57(1):123-31. doi: 10.1016/j.eururo.2009.09.035.
- McConnell JD, Roehrborn CG, Bautista OM, Andriole GL, Dixon CM, Kusek LW, et al. The Long-Term Effect of Doxazosin, Finasteride, and Combination Therapy on the Clinical Progression of Benign Prostatic Hyperplasia. *N Engl J Med* 2003; 349 (25): 2387-98
- Jeong YB, Kwon KS, Kim SD, Kim HJ. Effect of discontinuation of 5 $\alpha$ -reductase inhibitors on prostate volume and symptoms in men with BPH: a prospective study. *Urology*. 2009;73(4):802-6. doi: 10.1016/j.urology.2008.10.046.
- Nickel JC, Peter P, Teuvo L. TL, Morrill B, Wilson TH, Rittmaster RS. Comparison of dutasteride and finasteride for treating benign prostatic hyperplasia: the Enlarged Prostate International Comparator Study (EPICS). *BJU* 2011;108, 388-394. <https://doi.org/10.1111/j.1464-410X.2011.10195.x>
- Kaplan SA, Chung DE, Lee RK, Scofield S, Te AE. A 5-year retrospective analysis of 5 $\alpha$ -reductase inhibitors in men with benign prostatic hyperplasia: finasteride has comparable urinary symptom efficacy and prostate volume reduction, but less sexual side effects and breast complications than dutasteride. *Int J Clin Pract*. 2012 Nov;66(11):1052-5. doi: 10.1111/j.1742-1241.2012.03010.x.
- Российские клинические рекомендации. Урология. Под ред. Аляева Ю. Г., Глыбочко П. В., Пушкаря Д. Ю.. 2016. <http://mosgorzdrav.ru/uploads/imperavi/RU/rkr%20urology%2009-2016%20.pdf> – режим доступа: 29.03.2018
- Barbalias GA. Prostatodynia or painful male urethral syndrome? *Urology*. 1990;36(2):146-53.
- EAU Guidelines, 2017 URL: [UroWeb.org/wp-content/uploads/guidelines-WebVersion-complete-1.pdf](http://UroWeb.org/wp-content/uploads/guidelines-WebVersion-complete-1.pdf)
- Barbalias GA, Nikiforidis G, Liatsikos EN. Alpha-blockers for the treatment of chronic prostatitis in combination with antibiotics. *J Urol*. 1998 Mar;159(3):883-7.
- Пытель Ю.А., Лопаткин Н.А., Горилловский Л.М., Винаров А.З., Сивков А.В., Медведев А.А. Результаты долгосрочного применения пермиксона у больных с симптомами нарушения функции нижних мочевых путей, обусловленными доброкачественной гиперплазией предстательной железы. *Урология* 2004;(2):3-7
- Price D. Potential mechanisms of action of superselective alpha(1)-adrenoceptor antagonists. *Eur Urol*. 2001;40 Suppl 4:5-11.
- Сивков А.В., Ощепков В.Н., Егоров А.А. Применение альфа-1-адреноблокаторов у больных хроническим неинфекционным простатитом. *Consilium Medicum*. 2005. Т. 4. С. 385
- Пушкарь Д.Ю., Лоран О.Б., Лопаткин Н.А., Аляев Ю.Г., Комяков Б.К. Лечение расстройств мочеиспускания у больных с ДГПЖ Альфузозином (Далфаз СР). *Клиническая фармакология и терапия* 2004;(4):84-90
- Barbalias GA, Nikiforidis G, Liatsikos EN. Alpha-blockers for the treatment of chronic prostatitis in combination with antibiotics. *J Urol*. 1998 Mar;159(3):883-7.
- Инструкция по применению лекарственного препарата Фокусин. URL: [https://www.rlsnet.ru/tn\\_index\\_id\\_35520.htm](https://www.rlsnet.ru/tn_index_id_35520.htm), 16.02.2017

## REFERENCES (9-10, 14, 25, 29, 31, 32, 34)

- Mazo Ye.B., Chepurov D.A. Tonokardin (doksazolin) v lechenii simptomov nizhnikh mochevykh putey. *Urologiya*. 2003. № 3. С. 15-16. (In Russian)
- Mazo Ye.B., Sukhanov S.V. Klinicheskiye napravleniya primeneniya  $\alpha$ 1-a-drenoblokatora omnika (tamsulozin) v urologicheskoy praktike. *Urologiya*. 2003. № 4. С. 49-52. (In Russian)
- Vertkin A. P., Loran O. B., Vovk Ye. I., Zimin O. N., Naumov A. V., Pak A. D., Konstantinov G. P., Keshokov R. KH., Alekseyev I. D. Dobrokachestvennaya giperplaziya predstate'noy zhelezy i yeye oslozhneniya v obshchemeditsinskoy praktike. *Consilium Medicum*, 2008;(4):14-21 (In Russian).
- Rossiyskiye klinicheskiye rekomendatsii. *Urologiya*. Pod red. Alyayeva YU. G., Glybochko P. V., Pushkaryu D. YU.. 2016. <http://mosgorzdrav.ru/uploads/imperavi/RU/rkr%20urology%2009-2016%20.pdf> – rezhim dostupa: 29.03.2018 (In Russian).
- Pytel' YU.A., Lopatkin N.A., Gorilovskiy L.M., Vinarov A.Z., Sivkov A.V., Medvedev A.A. Rezul'taty dolgosrochnogo primeneniya permiksiona u bol'nykh s simptomami narusheniya funktsii nizhnikh mochevykh putey, obuslovlennymi dobrokachestvennoy giperplaziyey predstate'noy zhelezy. *Urologiya* 2004;(2):3-7 (In Russian)
- Sivkov A.V., Oshchepkov V.N., Yegorov A.A. Primeneniye al'fa-1-a-drenoblokatorov u bol'nykh khronicheskim neinfektsionnym prostatitom. *Consilium Medicum*. 2005. Т. 4. С. 385 (In Russian)
- Pushkar' D.YU., Loran O.B., Lopatkin N.A., Alyayev YU.G., Komyakov B.K. Lecheniye rasstroystv mocheispushkaniya u bol'nykh s DGPZH Alfuzozinom (Dal'faz SR). *Klinicheskaya farmakologiya i terapiya* 2004;(4):84-90 (In Russian)
- Instruktsiya po primeneniyu lekarstvennogo preparata Fokusin. URL: [https://www.rlsnet.ru/tn\\_index\\_id\\_35520.htm](https://www.rlsnet.ru/tn_index_id_35520.htm), 16.02.2017 (In Russian)



# УРОЛОГ ЗНАЕТ, О ЧЕМ МОЛЧАТ МУЖЧИНЫ

## 10 ЛЕТ

ЗАБОТИМСЯ О МУЖСКОМ ЗДОРОВЬЕ<sup>1</sup>



**ВЕРНЫЙ КУРС**  
НА МУЖСКОЕ ЗДОРОВЬЕ\*<sup>2,3</sup>

**SANOFI** 

### КРАТКАЯ ИНСТРУКЦИЯ ПО ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА ДЛЯ МЕДИЦИНСКОГО ПРИМЕНЕНИЯ ФОКУСИН®

Регистрационный номер: ЛС-001633. Торговое название препарата: Фокусин®. Международное непатентованное название: тамсулозин. Лекарственная форма: капсулы с модифицированным высвобождением. Активное вещество: тамсулозина гидрохлорид 0,4 мг. Показания: лечение функциональных расстройств при доброкачественной гиперплазии предстательной железы. Противопоказания: повышенная чувствительность к компонентам препарата; ортостатическая гипотензия (в т.ч. в анамнезе); выраженная печеночная недостаточность; возраст до 18 лет. С осторожностью: хроническая почечная недостаточность (со снижением клиренса креатинина ниже 10 мл/мин); артериальная гипотензия (в т.ч. ортостатическая); запланированная операция по поводу катаракты; при совместном использовании с мощными или умеренно активными ингибиторами изофермента СYP3A4. Побочные действия: см. полную инструкцию по применению. Указаны часто и нечасто встречающиеся: головокружение, головная боль, сердцебиение, ортостатическая гипотензия, ринит, кожная сыпь, зуд, крапивница, астенический синдром.

### КРАТКАЯ ИНСТРУКЦИЯ ПО ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА ДЛЯ МЕДИЦИНСКОГО ПРИМЕНЕНИЯ ПЕНЕСТЕР®

Регистрационный номер: ЛС-000133. Торговое название препарата: Пенестер®. Международное непатентованное название: финастерид. Лекарственная форма: таблетки, покрытые пленочной оболочкой. Активное вещество: финастерид 5 мг. Показания: лечение доброкачественной гиперплазии предстательной железы (ДГПЖ) и профилактика урологических осложнений с целью снижения риска острой задержки мочи, снижения риска необходимости проведения хирургических вмешательств, в том числе трансуретральной резекции простаты и простатэктомии. Лечение с целью уменьшения размеров увеличенной предстательной железы, улучшения мочеиспускания и уменьшения выраженности симптомов, связанных с ДГПЖ. В сочетании с доксазозином для снижения риска прогрессирования симптомов, связанных с ДГПЖ. Противопоказания: повышенная чувствительность к финастериду и/или другим компонентам препарата; возраст до 18 лет; беременность и применение препарата у женщин с сохраненным репродуктивным потенциалом; наследственная непереносимость лактозы, дефицит лактазы или нарушение всасывания глюкозы/галактозы. С осторожностью: пациентам с большим объемом остаточной мочи и/или существенно сниженной скоростью мочеиспускания; пациентам с печеночной недостаточностью; лицам пожилого возраста. Побочные действия: см. полную инструкцию по применению. Указаны часто и нечасто встречающиеся: снижение либидо, кожная сыпь, нарушение сексуальной функции, нарушение эякуляции, уменьшение объема эякулята, увеличение грудных желез, болезненность в области грудных желез.

Информация предназначена для специалистов здравоохранения. Перед назначением необходимо ознакомиться с полной версией инструкции по медицинскому применению

\*Препараты тамсулозин и финастерид включены в российские и международные рекомендации по лечению ДГПЖ<sup>4</sup>

1. Регистрационное удостоверение препарата Фокусин®: ЛС-001633 [http://grls.rosminzdrav.ru/Grfs\\_View\\_v2.aspx?routingGuid=73a9d4ae-d580-472c-82cd-e4d5f4a958ee&t=](http://grls.rosminzdrav.ru/Grfs_View_v2.aspx?routingGuid=73a9d4ae-d580-472c-82cd-e4d5f4a958ee&t=) (дата последнего обращения 30.03.2017).

2. Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения Фокусин® от 09.08.2017.

3. Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения Пенестер® от 09.08.2017.

4. Treatment of Non-neurogenic Male LUTS // European Association of Urology [Электронный ресурс], 24.08.2017. URL: <http://uroweb.org/guideline/treatment-of-non-neurogenic-male-luts/#5>.



# Экономические аспекты лечения доброкачественной гиперплазии предстательной железы

Е.С. Шпиленя<sup>1</sup>, В.А. Шадеркина<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Северо-западного государственного медицинского университета Санкт-Петербурга

<sup>2</sup> Урологический информационный портал Uroweb.ru

## Сведения об авторах:

Шпиленя Е.С. – Д.м.н., профессор кафедры урологии Северо-западного государственного медицинского университета Санкт-Петербурга, [spilenya@mail.ru](mailto:spilenya@mail.ru)

Shpilenia E.S. – Dr. Sc., Professor of the Department of Urology, North-West State Medical University of St. Petersburg, [spilenya@mail.ru](mailto:spilenya@mail.ru)

Шадеркина В.А. – урологический информационный портал Uroweb.ru, научный редактор, [viktoriashade@uroweb.ru](mailto:viktoriashade@uroweb.ru)

Shaderkina V.A. – urological information portal Uroweb.ru, scientific editor, [viktoriashade@uroweb.ru](mailto:viktoriashade@uroweb.ru)

Российских урологов учили оказывать медицинскую помощь, но сегодня они вынуждены оказывать медицинские услуги. Бюджетные расходы РФ на здравоохранение в 2016 году составили 476 млрд рублей. Примерно таким же темпом растут расходы на оказание помощи в различных коммерческих структурах: за 2015 год объем рынка платных медицинских услуг составил, по разным оценкам, от 460 до 600 млрд рублей. Однако, если все эти деньги поделить на количество пациентов, которым в стране оказывается помощь, получится в 54 раза меньшая сумма, чем тратится на одного человека в США.

Проблема заболеваемости доброкачественной гиперплазии предстательной железы (ДГПЖ) является важной как для России, так и для всего мира. У мужчин до 30 лет это заболевание не встречается, однако уже в четвертой декаде жизни ДГПЖ имеется у 8% пациентов, а в пятой – у 50%. Объем предстательной железы (ПЖ) за каждые 4,5 года с 31 до 50 лет и за каждые 10 лет с 51 до 70 лет может удваиваться [1]. Таким образом, мужчины старше 50 лет имеют 40%-ный шанс оказаться на приеме уролога в связи с симптомами нарушения функции нижних мочевых путей СНМП, обусловленными гиперплазией предстательной железы (ПЖ) [2]. Согласно данным мировой статистики, клинически значимые формы ДГПЖ встречаются у

26-46% мужской популяции соответствующего возраста [3,4]. В России прирост выявленных случаев заболевания за 10 лет составил 72,4%, однако это говорит не только об увеличении заболеваемости, но и о возросшем внимании врачей к этой патологии [5]. На сегодня в России порядка 12 млн мужчин страдают от ДГПЖ, а болезнь занимает второе место по распространенности (23%), большую долю занимают только инфекции мочевых путей (32%) [5].

Таким образом, и на территории РФ, и во всем мире формируется огромный рынок медицинских услуг по лечению ДГПЖ. Согласно текущим прогнозам, к 2030 году 20% населения США будет старше 65 лет [6]. В России же уже по состоянию на 2016 год число пенсионеров составляет 30% от общего количества жителей. При этом доля платных медицинских услуг в России возросла с 11,6% в 2011 году до 24,2% в 2014. За тот же период времени почти на 4% (с 16,5 до 20,2%) возросло количество пациентов, обратившихся за медицинской помощью и не получивших ее из-за того, что лечение было предложено только на платной основе. Согласно статистике, собранной центром ОНФ «Народная экспертиза» в 2016 году, только 18% больных получали все необходимые лекарства бесплатно для лечения в стационаре, тогда как 36% приходилось покупать лекарства и расходные материалы для лечения самостоятельно, а еще 24% делали это, чтобы получить более дорогие и со-

временные лекарства и медицинские изделия [7].

В 2001 расходы на лечение ДГПЖ в Великобритании составили около 48,4 млн фунтов стерлингов на фармакологическое и 41,3 млн – на оперативное лечение (проведение трансуретральных резекций ПЖ – ТУР ПЖ). Число ТУР снизилось с 1998 года по 2001 на 20%, а число назначений препаратов выросло вдвое [8, 9]. Аналогичным образом менялись расходы на лечение ДГПЖ в США, составив в 1989 году \$6 млрд, включая \$4 млрд на медикаментозное лечение и \$2 млрд – на хирургическое [10].

Вместе со снижением количества операций сокращается доля участия урологов в лечении ДГПЖ: препараты при этом заболевании все чаще выписываются врачами общей практики. В урологии же в следствие уменьшения количества операций, происходит разделение на клинических и хирургических специалистов, а хирургические процедуры концентрируются в высокоспециализированных центрах [11,12].

Действующие рекомендации Европейской ассоциации урологов предписывают в качестве медикаментозных средств лечения ДГПЖ α-адреноблокаторы (АБ), ингибиторы 5α-редуктазы (5АРИ), антагонисты мускариновых рецепторов, ингибиторы фосфодиэстеразы (ФДЭ) и β3-агонисты. Также применяется комбинированная терапия: сочетание АБ с холинолитиками или 5АРИ. На сего-

дня последний вариант многими считается оптимальным [12,13].

Даже при выборе метода активного наблюдения комплексное обследование пациента обходится дешевле: порядка 340 \$ (20 000 рублей) за визиты к врачу, проведение урофлуометрии, взятие анализов, определение уровня остаточной мочи, определение уровней креатинина крови и ПСА. Консервативная терапия, однако, обходится еще дороже: по данным исследования зарубежных коллег, расходы на 1000 пациентов при выборе этой тактики в 4 раза превышают затраты при активном наблюдении [14]. В России пациенты, которым назначена простая коррективка образа жизни, не любят уходить от врача без назначения лекарств. Эту нишу с успехом заполняют фитопрепараты. Средняя их цена составляет 200–1000 рублей за месяц приема. К гипотетическим механизмам воздействия растительных препаратов относят ингибирование синтеза простагландинов в ПЖ; сокращение в печени продукции глобулина, связывающего половой гормон (SHBG); цитотоксическое влияние на клетки ПЖ; блокирующее действие на андрогеновые рецепторы; ингибцию пролиферации простатического эпителия, индуцированного факторами роста, а также блокаду 5 $\alpha$ -редуктазы [15]. Надо отметить, что часть растительных средств признаны международными урологическими рекомендациями: среди них тыквенные семечки, южноафриканская звездная трава, кора африканской сливы, ржаная пыльца, вееролистная пальма и крапива двухдомная.

Сегодня рынок не располагает какими-либо принципиально новыми средствами терапии ДГПЖ: АБ применяются уже более 40 лет, а 5-АРИ – 29 лет [16]. Наибольшими преимуществами среди всех доступных опций обладает комбинация этих двух видов препаратов. Так, раннее назначение комбинированной терапии 5АРИ+АБ снижает риск прогрессии ДГПЖ, вероятность развития острой задержки мочеиспуска-

ния (ОЗМ) и необходимость оперативного вмешательства у пациентов с уровнем ПСА>1,5 нг/мл [17]. Таким образом, при раннем назначении комбинированная терапия играет важную клиническую и экономическую роль. Согласно данным большого европейского исследования, пациенты, которые начали принимать комбинированную терапию раньше (спустя 30 дней от начала лечения АБ) в сравнении с теми, кто стал принимать позже (31-180 дней после начала приема АБ) имели значительно более низкие показатели клинической прогрессии (12,8% против 17,4%, соответственно), ОЗМ (10,2% против 13,8%), последующей необходимости хирургического лечения (5% против 7%) и общих медицинских расходов (\$572 против \$730). При этом стоит заметить, что у группы раннего приема 5-АРИ расходы на лекарства были большими, но общие медицинские расходы на лечение оказались меньшими [18,19].

Между тем, самым распространенным видом медикаментозного лечения ДГПЖ в мире остается монотерапия АБ [20,21]. Назначение комбинированной терапии все еще сравнительно редко как в России, так и в мире. При этом годичный рост общего количества препаратов для лечения ДГПЖ в России с 2009 по 2016 годы составил около 4 млн упаковок – это почти двукратное увеличение количества. Преобладание на рынке АБ объясняется их достаточной эффективностью и разнообразием препаратов (от неселективных до суперселективных) [22]. Однако, как отмечается в рекомендациях ЕАУ 2017 года, все  $\alpha$ 1-адреноблокаторы имеют сходную клиническую эффективность при использовании в адекватных дозах. Тем не менее, цена на эти препараты может очень сильно различаться. Причина в уровне их безопасности и степени выраженности побочных эффектов, в частности, эректильной и эякуляторной дисфункции, головной боли, головокружения и нарушений сердечного ритма [23].

Исследование LUTS-FORTA рассмотрело 16 препаратов из разных групп для лечения СНМП, включая АБ и 5АРИ, впоследствии разделив их по группам безопасности для таких больных [24]. В группу «В» – «полезные при отсутствии противопоказаний» – вошли только финастерид и дутастерид. В группе «С» – «применение с осторожностью» – оказался тамсулозин. При этом альфузозин, доксазозин, силодозин и теразозин были выделены в группу «D» – «избегать назначения». Таким образом, применение большинства препаратов для лечения СНМП в пожилом возрасте проблематично, и их следует избегать [25, 26]. «Золотой серединой» в плане эффективности и безопасности является тамсулозин. Не случайно этот препарат обладает огромным количеством генериков. По предварительным оценкам, общий объем мирового рынка генерических препаратов в 2017 г. достигнет 231 млрд. долларов США, и даже страны, ранее подчеркивавшие свое негативное отношение к таким лекарственным средствам (например, Швейцария), не могут сопротивляться этой тенденции [27]. Противостоять настолько огромному рынку бесполезно – нужно просто грамотно подстраиваться под его условия. Так, препарат «Фокусин» – генерик тамсулозина обладает теми же показаниями и абсолютно сопоставим с оригиналом, таким образом, нет смысла отказываться от качественного генерика, хотя бы по экономическим соображениям [28,29].

Согласно результатам недавнего международного исследования, назначение комбинированной терапии значительно снижает расходы на хирургические вмешательства по поводу ОЗМ. Из этого следует существенная экономия финансов: по данным итальянских авторов, комбинированная терапия вносит ощутимый вклад в снижение расходов на лечение ДГПЖ, снижая угрозу ОЗМ до 14% и необходимость хирургического лечения на 11%. Всего использование

ингибиторов 5АРИ обеспечивает экономию до €24,3 млн ежегодно для крупного госпиталя [30].

В то же время серьезной проблемой является низкая приверженность пациентов лечению ДГПЖ. Мужчины, получающие комбинированную терапию, прерывают лечение из-за причин, которые требуют тщательного изучения. Отмечается, однако, что прерывание курса лечения при комбинированной терапии случается реже (18%), чем при применении монотерапии финастеридом (24%) или АБ (27%). В свою очередь, прекращение терапии влияет на частоту развития ОЗМ и хирургических вмешательств в течение года: эти показатели снижаются для каждого дополнительного месяца лечения ДГПЖ, получаемого пациентами [31].

Сегодня исследования экономической эффективности лечения ДГПЖ показывают, что комбинированная терапия более экономически оправдана у пациентов с уровнем ПСА более 3,2 нг/мл, чем у пациентов с уровнем ПСА 1,3-3,2 нг/мл [32]. Финансовые исследования и рекомендации, как правило, пишутся с учетом европейской ситуации, где пожилые люди более обеспечены и в меньшей степени вынуждены оплачивать лечение из собственных средств. По этой причине российским врачам стоит подробнее обсуждать с пациентами «денежную» сторону лечения. Так, расходы на 10 лет приема препаратов-генериков (Пенестер и Фокусин) более чем в два раза меньше, чем придется отдать за оригиналы (Омик Окас и Аводарт) – 110520 руб. против 263640. Кроме того, значительно дешевле обходятся генерики тадалафила, применение которого предпочтительно у сексуально активных мужчин старше 45 лет [33-38].

Интересны результаты фармакоэкономической оценки назначения 5АРИ, предпринятой в 1999 году: согласно им, 25% стоимости лечения финастеридом может быть «возвращено» за счет избежания оплаты лечения ОЗМ или операции на ПЖ у мужчин, леченных финастеридом, по сравнению с теми, которые находи-

лись под тщательным наблюдением. Таким образом, при оценке затраты/эффективность отмечено, что лечение финастеридом менее дорогое, чем аденоблокаторами, у мужчин с большими размерами ПЖ или с относительно высоким значением ПСА [39].

В конечном итоге перед врачом встает вопрос о том, какой из препаратов 5АРИ выбрать. Серия исследований по сравнительной оценке клинической и экономической эффективности дутастерида и финастерида в популяции мужчин старше 50 лет с ДГПЖ выявила, что ОЗС и хирургическое лечение реже случались в группе дутастерида [40-42]. При этом исследование EPICS, результаты которого опубликованы в 2016 году, выявило, что для периода в один год оба препарата обладают одинаковой эффективностью относительно уменьшения объема ПЖ, увеличения Qmax и улучшения клинической симптоматики. Эффекты от более длительного применения препаратов, впрочем, все еще требуют изучения [43]. Наконец, действующее заключение экспертов ЕАУ показывает, что финастерид и дутастерид обладают одинаковой клинической эффективностью, однако первый из препаратов менее эффективен при большом объеме ПЖ (<40 мл). Однако там же отмечается, что финастерид вызывает снижение кровотока при операциях. Замечания о безопасности и возможных нежелательных эффектах одинаковы для обоих препаратов.

В список жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов с 2015 года входят тамсулозин и финастерид, активный пациент может их получить у государства.

Американская статистика показывает, что стоимость лечения ДГПЖ зависит не только от выбранного метода, но и от возраста больного: к примеру, более молодым мужчинам проведение трансуретральной резекции ПЖ обойдется дешевле. Несмотря на это, из 12 млн пациентов с ДГПЖ в США 54,8% получают лекарственную терапию и только 1,1 –

хирургическое лечение [44]. Остальные находятся под активным наблюдением или в перерыве между сеансами терапии. Отмечается, что комбинированная терапия ДГПЖ очень затратна в протяженном времени и не так эффективна, как ТУР. В то же время для пациентов с выраженной симптоматикой и доказанной прогрессией, желающих избежать операции, комбинированная терапия может быть предпочтительна как менее инвазивная. С другой стороны, стоит учитывать, что чем дольше пациент проживет – тем больше сэкономит, прооперировавшись. При выборе метода лечения надо иметь в виду, что наименьшая вероятность прогрессии ДГПЖ наблюдается после ТУР (15,6%). В то же время прогрессия ожидается у 18% пациентов при комбинированной терапии и у трети мужчин, получающих АБ или 5АРИ как монотерапию [14].

В литературе с 90-х годов растет число серьезных продолжительных сравнительных исследований различных методов лечения ДГПЖ с позиции клинической и экономической эффективности. Так, американская работа 1996 года рассматривала 3 919 пациентов в Массачусетсе. Основными компонентами затрат выступали расходы на госпитализацию (35%), выписку аденоблокатора (29%) и визиты к врачу (19%). Средние затраты в год на пациента, получающего блокатор, составили \$1190, а на больного, которому была проведена простатэктомия, – \$2630. За счет этого в период исследования с 1991 по 1994 гг. изменился подход к ведению больных с ДГПЖ, уменьшилась оперативная активность, в то время как лечение аденоблокаторами расширилось. Как итог, затраты на госпитализацию уменьшились на 52% (со 172 \$ до 82 \$) на человека в год, а затраты на медикаменты увеличились с 69 \$ до 138 \$ на человека в год [45].

Другое исследование, проведенное в 1995 году, оценивало стоимость лечения ДГПЖ оперативным методом (ТУР), финастеридом и теразоли-



ном. Установлено, что должно пройти 10 лет, прежде чем частные страховые затраты, связанные с начальным лечением финастеридом превысят затраты, связанные с начальной ТУР ПЖ, а затраты, связанные с начальным лечением аденоблокатором, превысят те, что связаны с первоначальной ТУР ПЖ, через 15 лет [46].

Тем не менее, согласно другим исследованиям, наибольшая частота (– до 30%) неудач наблюдается при лекарственной терапии, а при хирургических вмешательствах процент неэффективного результата снижается до 10%. По этой причине стоит иметь в виду, что лекарственная терапия, первоначально более дешевая, чем операция, может привести к увеличению стоимости лечения при ее неэффективности и необходимости оперативного лечения [47].

Фармакоэкономический анализ оперативного и медикаментозного лечения доброкачественной гиперплазии предстательной железы, предпринятый Т.С. Перепановой и коллегами в 2005 году, определял стоимость и результат каждого из трех видов лечения (чрезпузырная аденомэктомия, ТУР ПЖ, фармакотерапия АБ). Время для определения клинического эффекта лечения составляло 12 месяцев от начала терапии с перспективой расчета на 5 лет предстоящей жизни. В итоге, при сравнительно равной клинической эффективности лечения экономия затрат при медикаментозной терапии 1095 пациентов, по сравнению с затратами на оперативное лечение такого же количества больных, в течение первого года лечения равнялась 25 078 156 руб. При

расчете на 5 ближайших лет экономия составила 7 069 284 руб. [48].

Как итог, с нашей точки зрения, можно заметить, что медикаментозное лечение ДГПЖ более экономично по сравнению с ТУР ПЖ, но только в период до 2-4 лет. В свою очередь, проведение ТУР более экономично для больших сроков из-за прогрессии ежегодных расходов на препараты. Что касается минимально инвазивных процедур, в короткий период наблюдения они экономичнее ТУР, но клинически не эффективнее. Двадцатилетний анализ различных методик лечения показывает, что для 5 лет цена лечения при выборе ТУР или микроволновой терапии более высокая, чем комбинированное лечение. При дальнейшем сроке комбинированной терапии (13 лет) этот вид лечения становится самым дорогим [46, 49-51]. ■

**Ключевые слова:** доброкачественная гиперплазия предстательной железы, лечение, дженерики, экономическая эффективность.

**Key words:** benign prostatic hyperplasia, treatment, generics, economical effectiveness.

#### Резюме:

На сегодня в России порядка 12 млн мужчин страдают от доброкачественной гиперплазии предстательной железы (ДГПЖ), и это заболевание занимает второе место по распространенности – большая доля (23%) приходится только на инфекции мочевых путей (32%). Сегодня на территории РФ, и во всем мире формируется огромный рынок медицинских услуг по лечению ДГПЖ.

В литературе с 90-х годов растет число серьезных продолжительных сравнительных исследований различных методов лечения ДГПЖ с позиции клинической и экономической эффективности.

Сегодня исследования экономической эффективности лечения ДГПЖ показывают, что комбинированная терапия более экономически оправдана у пациентов с уровнем ПСА более 3,2 нг/мл, чем у пациентов с уровнем ПСА 1,3–3,2 нг/мл. Финансовые исследования и рекомендации, как правило, пишутся с учетом европейской ситуации, где пожилые люди более обеспечены и в меньшей степени вынуждены оплачивать лечение из собственных средств. По этой причине российским врачам стоит подробнее обсуждать с пациентами финансовую сторону лечения. Так, расходы на 10 лет приема препаратов-генериков (Пенестер и Фокусин) более чем в два раза меньше, чем придется отдать за оригиналы (Омник Окас и Аводарт) – 110 520 руб. против 263 640.

С нашей точки зрения, можно заметить, что медикаментозное лечение ДГПЖ более экономично по сравнению с ТУР ПЖ, но только в период до 2–4 лет. В свою очередь, проведение ТУР более экономично для больших сроков из-за прогрессии ежегодных расходов на препараты. Что касается минимально инвазивных процедур, в короткий период наблюдения они экономичнее ТУР ПЖ, но клинически не эффективнее. Двадцатилетний анализ различных методик лечения показывает, что для 5 лет цена лечения при выборе ТУР или микроволновой терапии более высокая, чем комбинированное лечение. При дальнейшем сроке комбинированной терапии (13 лет) этот вид лечения становится самым дорогим.

*Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.*

#### Summary:

##### Economic aspects of treating benign prostatic hyperplasia

*E.S. Shpilinya, V.A. Shaderkina*

Nowadays, there are about 12 millions of men with prostatic hyperplasia; in terms of its incidence in the urological practice, this disease has the second place (23%), the most prevalent are the urinary tract diseases (32%). A blooming market of healthcare services aimed at treating benign prostatic hyperplasia (BPH) is now becoming available in Russia and worldwide.

The number of comprehensive comparative studies on different methods of adenoma treatment from the perspective of clinical and economical effectiveness is growing from 90s.

Nowadays, the studies of economical effectiveness of BPH treatment demonstrate that combined therapy makes more sense from the economical point of view in patients, whose PSA level is more than 3.2 ng/ml, in comparison with patients with PSA level varying from 1.3 to 3.2 ng/ml. As a general rule, financial studies and recommendations are done considering the situation in Europe, where old people are more wealthy and are not likely to have to pay for their treatment on their own. Due to this reason, Russian doctors have to discuss the financial aspects of treatment with their patients more thoroughly. For example, the financial expenses for using generics (Penester and Fokusin) during 10 years are more than twofold less expensive than using the original drugs (Omnic Okas and Avodart): 110 520 RUB versus 263 640 RUB.

From our point of view, it can be seen that drug treatment of prostate cancer is more cost-effective, in comparison with transurethral resection of the prostate (TURP), but only during the period of 2–4 years. As for TURP, it is more cost-effective for long periods, due to the growth of costs of drugs. As for the minimally invasive approaches, they are not as pricy as TURP, but are less effective. As seen from the results of 20-year monitoring of different methods of treatment, TURP or microwave therapy are more expensive for the 5-year therapy, in comparison with the combined therapy. As for the long-term combined therapy (13 years), this way of treatment becomes the most expensive.

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

## ЛИТЕРАТУРА

1. Berry S J, Coffey DS, Walsh PC, Ewing LL The development of human benign prostatic hyperplasia with age. *J Urology* 1984;132(3): 474-479.
2. Fowke JH, Munro H, Signorello LB, Blot WJ, Penson DF. Urologic Diseases of America Project. *J Gen Intern Med* 2011;26(11):1305-10. doi: 10.1007/s11606-011-1776-8.
3. Jespen JV, Bruskewitz RC. Comprehensive patient evaluation for benign prostate hyperplasia. *Urology* 1998; 51 (suppl. 4A): 13-8
4. Huh JS, Kim YJ, Kim SD. Prevalence of Benign Prostatic Hyperplasia on Jeju Island: Analysis from a Cross-sectional Community-based Survey. *World J Mens Health* 2012;30(2):131-7. doi: 10.5534/wjmh.2012.30.2.131
5. Просянкин М.Ю. Медико-экономическая эффективность стандартизированной программы диагностики и лечения доброкачественной гиперплазии предстательной железы... Автореф. дисс. к.м.н. М., 2016. 24 с.
6. Saigal CS, Joyce G. Economic costs of benign prostatic hyperplasia in the private sector. *J Urol* 2005;173(4):1309-13. DOI: 10.1097/01.ju.0000152318.79184.6f
7. Заседание центра ОНФ «Народная экспертиза». <https://onf.ru/2017/12/18/na-forume-deystviy-onf-prezentovali-interaktivnyuy-kartu-kachestva-medpomoshchi-i-reyting/>
8. Vuichoud C, Loughlin KR. Benign prostatic hyperplasia: epidemiology, economics and evaluation. *Can J Urol* 2015;22 Suppl 1:1-6.
9. Foley CL, Taylor C, Kirby RS, Counting the cost of treatment for benign prostatic hyperplasia. *BJU Int* 2004; 93: 250-2
10. Jespen JV, Bruskewitz RC, Recent developments in the surgical management of benign prostatic hyperplasia. *Urology* 1998; 51 (suppl. 4A) 23-31
11. Mundy AR, The future of urology. *BJU Int*, 2003; 92(4): 337-9
12. Singh R, O'Brien TS, The relationship between volume and outcome in urological surgery. *BJU Int* 2004; 93(7):931-5
13. Gravas S, Bach T, Bachmann A, Drake M, Gacci M, Gratzke C, et al. EAU Guidelines on Management of Non-Neurogenic Male Lower Urinary Tract Symptoms (LUTS), incl. Benign Prostatic Obstruction (BPO). European Association of Urology. URL: [http://uroweb.org/wp-content/uploads/Guidelines\\_WebVersion\\_Complete-1.pdf](http://uroweb.org/wp-content/uploads/Guidelines_WebVersion_Complete-1.pdf)
14. DiSantostefano RL, Biddle AK, Lavelle JP. An evaluation of the economic costs and patient-related consequences of treatments for benign prostatic hyperplasia. *BJU Int* 2006;97(5):1007-16.
15. Madersbacher S, Berger I, Ponholzer A, Marszalek M. Plant extracts: sense or nonsense? *Curr Opin Urol* 2008;18(1):16-20. Review. DOI: 10.1097/MOU.0b013e3282f0d5c8
16. Oelke M, Kuczyk MA, Herrmann TR. [Pharmacological treatment of benign prostatic hyperplasia]. *Urologe A* 2009 ;48(11):1365-75; quiz 1376-7. doi: 10.1007/s00120-009-2141-y. German.
17. Caine M, Pfau A, Perlberg S. The use of alpha-adrenergic blockers in benign prostatic obstruction. *Br J Urol* 1976;48(4):255-63.
18. Morlock R, Goodwin B, Gomez Rey G, Eaddy M. Clinical progression, acute urinary retention, prostate-related surgeries, and costs in patients with benign prostatic hyperplasia taking early versus delayed combination 5 $\alpha$ -reductase inhibitor therapy and  $\alpha$ -blocker therapy: a retrospective analysis. *Clin Ther* 2013;35(5):624-33. doi: 10.1016/j.clinthera.2013.03.010.
19. Kruep EJ, Hogue SL, Eaddy MT, Chandra MD. Clinical and economic impact of early versus delayed 5-alpha reductase inhibitor therapy in men taking alpha blockers for symptomatic benign prostatic hyperplasia. *P T* 2011;36(8):493-507.
20. Nickel JC, Downey J, Bénard F, Chetner M, Grantmyre J, So A, Whelan P. The Canadian Benign Prostatic Hyperplasia Audit Study (CanBas). *Can Urol Assoc J* 2008;2(4):367-73.
21. Levi A Deter LA [ Chief Editor: Edward David Kim E.D.] Benign Prostatic Hyperplasia (BPH) Treatment & Management Updated: Dec 18, 2017. URL <https://emedicine.medscape.com/article/437359-treatment>
22. Hisasue S, Furuya R, Itoh N, Kobayashi K, Furuya S, Tsukamoto T. Ejaculatory disorder caused by alpha-1 adrenoceptor antagonists is not retrograde ejaculation but a loss of seminal emission. *Int J Urol* 2006;13(10):1311-6.
23. Ko Kobayashi, Naoya Masumori, Shin-ichi Hisasue, Ryuichi Kato, Kohei Hashimoto, Naoki Itoh, Taiji Tsukamoto. Inhibition of Seminal Emission Is the Main Cause of Anejaculation Induced by a New Highly Selective  $\alpha$ 1A-Blocker in Normal Volunteers. *J Sex Med* 2008;5(9):2185-2190
24. Oelke M, Becher K, Castro-Diaz D, Chartier-Kastler E, Kirby M, Wagg A, Wehling M. Appropriateness of oral drugs for long-term treatment of lower urinary tract symptoms in older persons: results of a systematic literature review and international consensus validation process (LUTS-FORTA 2014). *Age Ageing* 2015;44(5):745-55. doi: 10.1093/ageing/afv077.
25. Narayan P, Lepor H. Long-term, open-label, phase III multicenter study of tamsulosin in benign prostatic hyperplasia. *Urology* 2001 Mar;57(3):466-70. PMID: 11248621
26. Carrero-López VM, Cózar-Olmo JM, Miñana-López B. Benign prostatic hyperplasia and lower urinary tract symptoms. A review of current evidence. *Actas Urol Esp* 2016 Jun;40(5):288-94. doi: 10.1016/j.acuro.2015.12.008.
27. Flannery MT, Ramsdell J, Ranhosky A, Davidai G, Ruoff G. Efficacy and safety of tamsulosin for benign prostatic hyperplasia: clinical experience in the primary care setting. *Curr Med Res Opin* 2006;22(4):721-30.
28. Schulman CC. Tamsulosin modified release and oral controlled absorption system in the management of lower urinary tract symptoms suggestive of benign prostatic hyperplasia. *Expert Opin Drug Metab Toxicol* 2008;4(6):771-82. doi: 10.1517/17425255.4.6.771
29. Marimuthu SP, Iyer G, Segal JB, Singh S. Patient-relevant outcomes associated with generic tamsulosin, levothyroxine and amphetamine in the FDA Adverse Event Reporting System: a pilot study
30. Madersbacher S, Marszalek M, Lackner J, Berger P, Schatzl G, The long-term outcome of medical therapy for BPH. *Eur Urol* 2007; 51 (6): 1522-33

31. Gruschkus S, Poston S, Eaddy M, Chaudhari S. Adherence to 5-alpha reductase inhibitor therapy for benign prostatic hyperplasia: clinical and economic outcomes. *P T* 2012;37(8):464-70.
32. McDonald H, Hux M, Brisson M, Bernard L, Nickel JC. An economic evaluation of doxazosin, finasteride and combination therapy in the treatment of benign prostatic hyperplasia. *Can J Urol* 2014; 11 (4): 2327-2340
33. Giuliano F, Droupy S. Sexual side effects of pharmacological treatments. *Prog Urol* 2013; 23(9):804-10. doi: 10.1016/j.purol.2013.01.008.
34. Giuliano F, Rouprêt M, Doridot G, de la Taille A. Effects of phosphodiesterase type 5 inhibitors on lower urinary tract symptoms secondary to benign prostatic hyperplasia. *Prog Urol* 2013;23(5):283-95. doi: 10.1016/j.purol.2012.11.009
35. Giuliano F, Oelke M, Jungwirth A, Hatzimouratidis K, Watts S, Cox D, Viktrup L. Tadalafil once daily improves ejaculatory function, erectile function, and sexual satisfaction in men with lower urinary tract symptoms suggestive of benign prostatic hyperplasia and erectile dysfunction: results from a randomized, placebo- and tamsulosin-controlled, 12-week double-blind study. *J Sex Med* 2013;10(3):857-65. doi: 10.1111/jsm.12039. Epub 2013 Jan 24
36. Brock GB, McVary KT, Roehrborn CG, Watts S, Ni X, Viktrup L, Wong DG, Donatucci C. Direct effects of tadalafil on lower urinary tract symptoms versus indirect effects mediated through erectile dysfunction symptom improvement: integrated data analyses from 4 placebo controlled clinical studies. *J Urol* 2014;191(2):405-11. doi: 10.1016/j.juro.2013.09.057. E
37. Porst H, Oelke M, Goldfischer ER, Cox D, Watts S, Dey D, Viktrup L. Efficacy and safety of tadalafil 5 mg once daily for lower urinary tract symptoms suggestive of benign prostatic hyperplasia: subgroup analyses of pooled data from 4 multinational, randomized, placebo-controlled clinical studies. *Urology* 2013 Sep;82(3):667-73. doi:10.1016/j.urology.2013.05.005.
38. Casabé A, Roehrborn CG, Da Pozzo LF, Zepeda S, Henderson RJ, Sorsaburu S, Henneges C, Wong DG, Viktrup L. Efficacy and safety of the coadministration of tadalafil once daily with finasteride for 6 months in men with lower urinary tract symptoms and prostatic enlargement secondary to benign prostatic hyperplasia. *J Urol* 2014;191(3):727-33. doi: 10.1016/j.juro.2013.09.059.
39. Albertsen PC, Pellissier JM, Lowe FC, Girman CJ, Roehrborn CG. Economic analysis of finasteride: a model-based approach using data from the Proscar long-term efficacy and safety study. *Clin Ther* 1999; 21: 1006-24
40. Issa MM, Runken MC, Grogg AL, Shah MB. A large retrospective analysis of acute urinary retention and prostate-related surgery in BPH patients treated with 5-alpha reductase inhibitors: dutasteride versus finasteride. *Am J Manag Care*. 2007;13 Suppl 1:S10-12
41. Fenter TC, Davis EA, Shan MB et al., *Am J Manag Care* 2008;14(5 suppl. 2): 154-9
42. Cindolo L, Berardinelli F, Fanizza C, Romero M, Pirozzi L, Tamburro FR, Pellegrini F, Neri F, Pitrelli A, Schips L. Clinical effects and economical impact of dutasteride and finasteride therapy in Italian men with LUTS. *Arch Ital Urol Androl* 2013;85(4):200-6. doi: 10.4081/aiua.2013.4.200.
43. Nickel JC, Gilling P, Tammela TL, Morrill B, Wilson TH, Rittmaster RS., Comparison of dutasteride and finasteride for treating benign prostatic hyperplasia: the Enlarged Prostate International Comparator Study (EPICS). *BJU Int* 2011;108(3):388-94. doi: 10.1111/j.1464-410X.2011.10195.x
44. Amerson D, Urolift for BHP, Changing in the game in BHP care. AACU State advocacy conference, 2015
45. Lanes SF, Sulsky S, Walker AM, Isen J, Grier CE 3rd, Lewis BE, et al. A cost density analysis in benign prostatic hyperplasia. *Clin Therap* 1996; 18(5): 993-1004
46. Lowe FC, McDaniel RL, Chimel JJ, Hillman AL. Economic modeling to assess the costs of treatment with finasteride, terazosin and transurethral resection of the prostate for men with moderate to severe symptoms of benign prostatic hyperplasia. *Urology* 1995;46 (4): 477-483
47. Johnson NJ, Kirby R. Cost-effectiveness analysis of alpha blocker therapy for treatment of benign prostatic hyperplasia. *Eur Urol*, 1996; 30 (suppl. 2): 152 (Abstract N543), XIIth Congress of the European Association of Urology, Paris, France, Sept 14, 1996
48. Перепанова Т. С., Солнцева Т. В., Хазан П. Л. Фармакоэкономический анализ оперативного и медикаментозного лечения доброкачественной гиперплазии предстательной железы. *PMЖ* 2005;(9):623
49. Cockrum PC, Finder SF, Ries AJ; Potyk RP. A pharmacoeconomic analysis of patients with symptoms of benign prostatic hyperplasia. *Pharmacoeconomics* 1997; 11: 55-65
50. Chirikos TN, Sanford E. Cost consequences of surveillance, medical management or surgery for benign prostatic hyperplasia. *J Urol* 1996;155(4):1311-6.
51. Blute M, Ackerman SJ, Rein AL, Beusterien K, Sullivan EM, Tanio CP, Strauss MJ, Manyak MJ. Cost effectiveness of microwave thermotherapy in patients with benign prostatic hyperplasia: part II – results. *Urology*, 2000; 56(6): 981-7

## REFERENCES (5, 48)

5. Prosyannikov M.YU. Mediko-ekonomicheskaya effektivnost' standartizirovannoy programmy diagnostiki i lecheniya dobrokachestvennoy giperplazii predstatel'noy zhelezy: [Thisis.] diss. k.m.n. M., 2016. 24 p. (In Russian)
48. Perepanova T. S., Solntseva T. V., Khazan P. L. Farmakoekonomicheskiy analiz operativnogo i medikamentoznogo lecheniya dobrokachestvennoy giperplazii predstatel'noy zhelezy. *RMZH* 2005;(9):623 (In Russian)



# Анализ микроделений AZF локуса Y хромосомы у мужчин с бесплодием

**А.Ч. Усунбаев<sup>1</sup>, Б.А. Рысбаев<sup>1</sup>, К.Н. Стамбекова<sup>1</sup>, Р.А. Джандралиев<sup>2</sup>**

<sup>1</sup> Кафедра урологии и андрологии до- и последипломного обучения Кыргызской государственной медицинской академии им. И. К. Ахунбаева; Кыргызская Республика

<sup>2</sup> Кыргызский научный центр репродукции человека, Кыргызская Республика

## Сведения об авторах:

Усунбаев А.Ч. – д.м.н., профессор, заведующий кафедрой урологии и андрологии до-и последипломного обучения КГМА им. И.К. Ахунбаева, akylbekusupbaev@rambler.ru

Usupbaev A.Ch. – Dr. Sc., professor, head of Pre- and Postgraduate Training Department of Urology and Andrology, I.K.Akhunbaev Kyrgyz State Medical Academy, akylbekusupbaev@rambler.ru

Рысбаев Б.А. – к.м.н., доцент кафедры урологии и андрологии до-и последипломного обучения КГМА им. И.К. Ахунбаева, brysbaev@gmail.com

Rysbaev B.A. – PhD, associate professor of Pre- and Postgraduate Training Department of Urology and Andrology, I.K.Akhunbaev Kyrgyz State Medical Academy, brysbaev@gmail.com

Стамбекова К.Н. – к.м.н., доцент кафедры урологии и андрологии до-и последипломного обучения КГМА им. И.К. Ахунбаева, kana7171@mail.ru

Stambekova K.N. – PhD, associate professor of Pre- and Postgraduate Training Department of Urology and Andrology, I.K.Akhunbaev Kyrgyz State Medical Academy, kana7171@mail.ru

Джандралиев Р.А. – м.н.с. Кыргызского научного центра репродукции человека, raketka2005@rambler.ru

Jandraliev R.A. – Junior Researcher Kyrgyz Research Center for Human Reproduction, raketka2005@rambler.ru

**В** современном мире бесплодие представляет собой важную медико-социальную проблему, затрагивающую демографические основы общества. Бесплодием страдают около 15% супружеских пар, при этом, неуклонно растет доля мужского фактора и по данным Европейской ассоциации урологов она в настоящее время составляет около 50% [1]. Приблизительно у 5% мужчин репродуктивного возраста имеются различные количественные и качественные изменения спермы. Около 1/3 случаев мужского бесплодия относят к так называемому идиопатическому типу бесплодия, большинство случаев которого может быть обусловлено генетическими факторами, такими как различные нарушения хромосом или мутации в ответственных за сперматогенез генах [2,3].

Результаты многочисленных исследований, посвященных изучению роли генетических факторов в этиологии бесплодия, убедительно доказывают ведущее место данных факторов в структуре нарушений репродуктивной функции как у мужчин, так и у женщин [4,5]. Так, генетические факторы обуславливают, по крайней мере, 30-50% всех случаев тяжелых форм бесплодия у

мужчин. Помимо аномалий карио-типа наиболее частой генетической причиной бесплодия у мужчин являются делеции Y-хромосомы, захватывающие локус AZF. Распространенность данной мутации среди мужчин с выраженными отклонениями в показателях спермограммы широко варьирует в различных популяциях и составляет в среднем 7,6% [6,7].

Делеции AZF-локуса связаны с различной степенью нарушения сперматогенеза от умеренного снижения его активности (гипосперматогенез) или блока сперматогенеза до практически полного отсутствия половых клеток в семенных канальцах – Сертоли клеточный синдром (СКС) [4-6, 8-12].

Азооспермия и олигозооспермия тяжелой степени являются одними из наиболее тяжелых форм нарушения сперматогенеза и составляют 10-20% и 15-20%, соответственно, от всех нарушений репродуктивной функции у мужчин при измененных показателях спермограммы. С помощью имеющихся в настоящее время методов цитогенетической и молекулярно-генетической диагностики макро- и микроделении Y-хромосомы, захватывающие локус AZF, удается обнаружить у 10-15% мужчин с азооспермией и

у 5-10% мужчин с олигозооспермией тяжелой степени [5-8,11-15].

Впервые роль делеций локуса Yq11 в этиологии нарушения сперматогенеза и бесплодия у мужчин была показана в 1976 г. L. Tierolo и O. Zuffardi [16]. Дальнейшие цитогенетические и молекулярно-генетические исследования позволили с помощью STS-технологии (sequence-tagged sites) построить детальную карту Y-хромосомы, включающую 43 делеционных интервала [17]. Было подтверждено наличие в дистальной части длинного плеча Y-хромосомы локуса AZF, делеции которого ответственны за нарушение сперматогенеза. В 1996 г. P.H. Vogt и соавт. на основе полученных данных о локализации и размере делеций, выявленных у 26 мужчин, предложили выделить в локусе Yq11.21-q11.23 три неперекрывающихся субрегиона: AZFa, AZFb и AZFc [18].

Целью нашего исследования явилось уточнение структуры и определение роли генетических нарушений при бесплодии.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

За период с 2017 по 2018 гг. было обследовано 63 пациента с первичным бесплодием. На основа-

нии результатов спермиологического исследования мужчин с бесплодием разделили на 2 группы: группу с азооспермией и контрольную группу (табл. 1). В группу с азооспермией были включены 63 пациента, контрольную группу составили 30 здоровых (фертильных) мужчин.

Обследование, проведенное пациентам, включало общеклиническое, общее и специальное андрологическое исследование, сперматологическое (стандартное спермиологическое исследование, в некоторых случаях – гистологическое исследование биоптата яичка), молекулярно-генетическое исследование (анализ микроделеций Y-хромосомы).

Спермиологический анализ эякулята выполняли по стандартной методике, рекомендованной ВОЗ [19]. Гистологическое исследование биоптата яичка проводилось путем цитогистологического анализа [9].

Полимеразную цепную реакцию (ПЦР) выполняли на программируемом термоциклере МС2 производства фирмы «ДНК-технология» (Россия) с использованием Taq-полимераза.

Анализ микроделеций локуса AZF был проведен в соответствии с руководством по молекулярной диагностике микроделеций Y-хромосомы [12]. Для обнаружения деле-

ций применяли мультиплексную амплификацию (МПА), предложенную в данном руководстве в собственной модификации. На первом этапе анализа выполняли детектирование делеций в трех субрегионах AZF.

## РЕЗУЛЬТАТЫ

Среди 63 обследованных мужчин кыргызов с бесплодием делеции локуса AZF были обнаружены у 7 (11,1%) пациентов (табл. 1). Делеции Y-хромосомы были выявлены только у пациентов с азооспермией. Ни одной Y-делеции не было обнаружено у фертильных мужчин контрольной группы. Чаще всего делеции располагались в AZFc-субрегионе (57,1% делеций Y-хромосомы) (табл. 2). Микроделеции субрегиона AZFb были выявлены только у двух пациентов (28,6 % случаев от всех обнаруженных делеций локуса AZF) и у одного пациента выявлена микроделеция AZFa+b+c – субрегиона (14,3% случаев).

Спермиологическая и гистологическая картина, обнаруженная нами у мужчин с делециями локуса AZF, выявляла различную степень нарушений сперматогенеза. У обоих пациентов с микроделециями AZFb-субрегиона отмечали азооспермию. Гистологическое исследование биоптата яичка, проведенное у одного

из них, позволило выявить синдром клеток Сертоли. По результатам молекулярного анализа у этих пациентов область делеции захватывала маркер sY1197 субрегиона AZFb. У мужчин с делециями субрегиона AZFc сперматозоиды отсутствовали (азооспермия). При анализе гистопрепаратов биоптата яичка, выполненного у двух из этих пациентов, было установлено, что у одного из них половые клетки отсутствовали в большинстве семенных канальцев.

## ОБСУЖДЕНИЕ

Частота обнаружения микроделеций Y-хромосомы среди мужчин с бесплодием значительно варьирует в различных исследованиях (от 1% до 35%) [7,8,10,20]. Широкий разброс частот выявляемости делеций обусловлен влиянием ряда факторов, среди которых наибольшее значение имеют критерии отбора пациентов для проведения микроделеционного анализа. В среднем выявлено наличие делеций локуса AZF у 7,5% мужчин с бесплодием, при этом наибольшая частота делеций отмечена среди мужчин с идиопатической азооспермией (18%) или тяжелой олигозооспермией неясного генеза (14,3%) [9]. Количество делеций, выявленных по результатам нашего исследования, в общем аналогично частоте встречаемости делеций отдельных субрегионов или захватывающих несколько регионов, а также аналогично средней частоте встречаемости микроделеций в азиатских популяциях [20]. При этом соотношение между различными типами выявленных нами делеций в целом отражает структуру делеционных нарушений в локусе AZF у мужчин с бесплодием.

При делециях, захватывающих субрегионы AZFb и AZFc, у мужчин выявляются азооспермия и СКС. Определение зависимости степени нарушения сперматогенеза от размера и локализации делеций может иметь прогностическое значение [12].

Таблица 1. Частота делеций локуса AZF в обследованных группах мужчин

№	Группы пациентов	Количество обследованных мужчин	Число обнаруженных делеций AZF- локуса
1	Пациенты с азооспермией	63	7 (11,1%)
2	Контрольная группа	30	0 (0%)

Таблица 2. Количество обнаруженных микроделеций AZF локуса длинного плеча Y-хромосомы

Характер нарушения	n	%
Общее количество обнаруженных делеций AZF-локуса	7	100
Микроделеции AZFb-субрегиона	2	28,6
Микроделеции AZFc-субрегиона	4	57,1
Микроделеции AZFa+b+c – субрегиона	1	14,3

для возможного получения сперматозоидов, пригодных для проведения ICSI (Intra Cytoplasmic Sperm Injection) – инъекцией сперматозоида в цитоплазму ооцита [5,8,11]. Наличие делеций, захватывающих субрегионы AZFa или AZFb, указывает на невозможность получения зрелых половых клеток, а у пациентов с делециями AZFc при биопсии яичка примерно в 50-70 % случаев удается получить зрелые сперматозоиды [5,11].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты многочисленных исследований микроделений Y-хромо-

сомы у мужчин с бесплодием, а также оценка роли генов локуса AZF в дифференцировке и развитии мужских половых клеток убедительно свидетельствуют о высокой значимости генов Y-хромосомы в контроле сперматогенеза у человека. У специалистов в области генетики, андрологии, репродуктивной медицины произошло осознание того, что азооспермия является одной из наиболее распространенных причин бесплодия у мужчин, и исследование микроделений Y-хромосомы широко вошло в практику. Молекулярно-генетический анализ Y-хромосомы на наличие классических микроделений должен быть рекомендован всем мужчинам с

азооспермией или олигозооспермией тяжелой степени.

Исследование микроделений AZF локуса Y-хромосомы у мужчин с тяжелой формой олигозооспермии и азооспермии позволяет установить генетическую причину нарушения сперматогенеза и является важным диагностическим и прогностическим критерием, определяющим рациональную тактику лечения, выбор метода преодоления бесплодия, а также прогнозировать вероятность получения сперматозоидов для проведения экстракорпорального оплодотворения, в частности интрацитоплазматической инъекции сперматозоида в ооцит. ■

**Ключевые слова:** мужское бесплодие, делеции AZF локуса.

**Key words:** male infertility, deletion of AZF locus.

### Резюме:

**Введение.** Одной из наиболее частых генетических причин бесплодия у мужчин являются делеции в локусе AZF, локализованном на длинном плече Y-хромосомы (Yq11), которые приводят к различной степени нарушения сперматогенеза, от сниженной его активности до синдрома клеток Сертоли, проявляясь чаще всего азооспермией или олигозооспермией тяжелой степени.

**Материалы и методы.** При клинико-генетическом обследовании 63 мужчин кыргызов с бесплодием проведен анализ микроделений в локусе AZF. В 7 случаях выявлены делеции Y-хромосомы: 2 микроделения AZFb, 4 микроделения в субрегионе AZFc и 1 микроделение в субрегионе AZFa+b+c. Обследование, проведенное пациентам, включало общеклиническое, общее и специальное андрологическое исследование, сперматологическое (стандартное спермиологическое исследование, в некоторых случаях – гистологическое исследование биоптата яичка), молекулярно-генетическое исследование (анализ микроделений Y-хромосомы).

**Результаты и обсуждение.** Частота обнаружения микроделений Y-хромосомы среди мужчин с бесплодием значительно варьирует в различных исследованиях (от 1% до 35%). Широкий разброс частот делеций обусловлен влиянием ряда факторов, среди которых наибольшее значение имеют критерии отбора пациентов для проведения микроделеционного анализа, в среднем выявлено наличие делеций локуса AZF у 7,5% мужчин с бесплодием, при этом наибольшая частота делеций отмечена среди мужчин с идиопатической азооспермией (18%) или тяжелой олигозооспермией неясного генеза (14,3%). Количество делеций, полученной в результате исследования, в целом сходна с картиной встречаемости делеций отдельных субрегионов или захватывающих несколько регионов, а также сходна по частоте микроделений в среднем встречающихся в азиатских популяциях. При этом соотношение между различными типами выявленных нами делеций в целом отражает структуру делеционных нарушений в локусе AZF у мужчин с бесплодием.

*Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.*

### Summary:

#### Microdeletion analysis of the AZF locus of the chromosome Y in infertile males

A.Ch. Usupbaev, B.A. Rysbaev, K.N. Stambekova, R.A. Jandraliev

**Introduction.** One of the major genetic causes male infertility are deletions in AZF locus (Yq11) that associated with various spermatogenesis abnormalities from hypospermatogenesis to «Sertoli cells only syndrome», appearing mostly azoospermia or severe oligozoospermia.

**Materials and methods.** At the clinical and genetic examination of 63 infertile kyrgyz males microdeletion analysis of AZF locus was performed. Y-chromosome deletions were founded in 7 cases: two AZFb-microdeletions, four microdeletion in AZFc-subregion and one microdeletion in AZFa+b+c-subregion. The examination of patients included common clinical, general and special andrological study, a spermatological (standard spermiological study, in some cases a histological examination of the testicular biopsy), a molecular genetic study (analysis of Y chromosome microdeletions).

**Conclusion.** The frequency detection microdeletions Y-chromosome among infertile men varies considerably in different studies (from 1% to 35%). A wide spread of deletion frequencies is due to the influence of a number of factors, among which the most important are the criteria for selecting patients for microdeletion analysis, on average, the presence of AZF-locus deletions in 7.5% of men with infertility was revealed, with the highest frequency of deletions among men with idiopathic azoospermia (18%) or severe oligozoospermia of unknown origin (14.3%). The amount of deletions obtained from the study is generally similar to the pattern of deletions occurring in individual subregions or in several exciting regions, as well as similar in the frequency of microdeletions occurring on average in Asian populations. At the same time, the ratio between different types of deletions revealed by us generally reflects the structure of deletion disorders in AZF locus in men with infertility.

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



## ЛИТЕРАТУРА

- Jungwirth A, Giwercman A, Tournaye H, Diemer T, Kopa Z, Dohle G, et al. Guidelines on Male Infertility. *Eur Assoc Urol* 2012; 62 (2): 324-332. DOI: 10.1016/j.eururo.2012.04.048
- Krausz C, Forti G, McElreavey K. The Y chromosome and male fertility and infertility. *Int J of Androl* 2003;26(2):70-75. DOI:10.1046/j.1365-2605.2003.00402.x
- Reijo R, Lee TY, Salo P, Alagappan R, Brown LG, Rosenberg M, et al. Diverse spermatogenic defects in humans caused by Y chromosome deletions encompassing a novel RNA-binding protein gene. *Nat Genet* 1995;10(4):383-93. DOI: 10.1038/ng0895-383
- Гоголевский П.А., Гоголевская И.К. Y-хромосома и мужское бесплодие (обзор литературы). *Проблемы репродукции* 1999; 5 (5): 26-34.
- Черных В.Б., Курило Л.Ф., Поляков А.В. Y-хромосома, AZF-микроделеции и идиопатическое бесплодие у мужчин. *Проблемы репродукции*. 2001, 5 (7): 47-58.
- Choi J, Song SH, Bak CW, Sung SR, Yoon TK, Lee DR, et al. Impaired spermatogenesis and gr/gr deletions related to Y chromosome haplogroups in Korean men. *PLoS One* 2013; 7(8): e43550. DOI:10.1371/journal.pone.0043550
- Ferlin A, Moro E, Rossi A, Foresta C, Rossato M, Garolla A, et al. Role of the AZFa candidate genes in male infertility. *J of Endocr Invest* 2000; 23(10): 646-651. DOI: 10.1007/bf03343788
- Беляева Н.А., Глинкина Ж.И., Калинина Е.А. Современные аспекты и проблемы мужского бесплодия, ассоциированного с мутацией AZF локуса хромосомы Y. *Акушерство и гинекология* 2012; 8(2): 21-27.
- Черных В.Б., Курило Л.Ф., Гоголевская И.К. Комплексное клинико-генетическое обследование пациентов с азооспермией или олигозооспермией неясной этиологии. *Проблемы репродукции* 2001, 3 (7): 58-63.
- Foresta C, Moro E, Ferlin A. Y chromosome microdeletions and alterations of spermatogenesis. *Endocr Rev* 2001; 22(2):226-239. DOI:10.1210/edrv.22.2.0425
- Krausz C, Quintana-Murci L, McElreavey K. Prognostic value of Y deletion analysis: what is the clinical prognostic value of Y chromosome microdeletion analysis. *Hum Reprod* 2000;5(7):1431-1434. DOI:10.1093/humrep/15.7.1431
- Simoni M, Bakker E, Eurlings M, Matthijs, Moro, Muller, et al. Laboratory guidelines for molecular diagnosis of Y-chromosomal microdeletion. *Int J Androl* 1999; 22(5):292-299. DOI:10.1046/j.1365-2605.1999.00193.x
- Зобкова Г.Ю., Баранова Е.Е., Донников А.Е., Мшалая Г.Ж., Залетова В.В., Кошкина Т.Е., Трофимов Д.Ю. Спектр делеции фактора азооспермии (AZF) у мужчин с нормальным и нарушенным сперматогенезом. *Проблемы репродукции* 2017; 23(4): 109-113.
- Волков А.Н., Цуркан Е.В. PtsR-диагностика AZF-микроделеции при установлении генетических причин мужского бесплодия. *Медицина в Кузбассе* 2016; 3: 23-27.
- Здановский В.М., Гоголевский П.А., Гоголевская И.К. Тестирование микроделеций на Y-хромосоме у пациентов с различными нарушениями сперматогенеза. *Проблемы репродукции* 2000; 6(6): 56-59.
- Tiepolo L, Zuffardi O. Localization of factors controlling spermatogenesis in the non fluorescent portion of the human Y chromosome long arm. *Hum Genet* 1976; 34(2):119-124. DOI:10.1007/bf00278879
- Vollrath D, Foote S, Hilton A, Brown L, Beer-Romero P, Bogan J et al. The human Y chromosome: a 43-internal map based on naturally occurring deletions. *Science* 1992 Oct; 258 (5079): 52-59. DOI:10.1126/science.1439769
- Vogt PH, Edelmann A, Hirschmann P, Kohler MR. The azoospermia factor (AZF) of the human Y chromosome in Yq11: function and analysis in spermatogenesis. *Hum Mol Gene* 1996;5(7): 933-943. DOI:10.1071/rd9950685
- WHO (1999). Руководство ВОЗ по лабораторному исследованию эякулята человека и взаимодействия сперматозоидов с цервикальной слизью. Четвертое издание. *Cambridge University Press*, 1999. Пер. с англ. Р.А. Нерсесяна. Научн. ред. перевода проф. Л.Ф. Курило. М. 2001, 143 с.
- Wang RX, Fu C, Yang YP, Han RR, Dong Y, Dai RL, et al. Male infertility in China: laboratory finding for AZF microdeletions and chromosomal abnormalities in infertile men from Northeastern China. *J Assist Reprod Genet* 2010; 27(7): 391-396. DOI: 10.1007/s10815-010-9420-9

## REFERENCES (4, 5, 8, 9, 13-15, 19)

- Gogolevskiy P.A., Gogolevskaya I.K. Y-hromosoma i muzhskoe besplodie (obzor literaturyi). [Y-chromosome immunologic infertility (literature review)] *Problemi reprodukcii* 1999; 5(5): 26-34. (In Russian)
- Chernyih V.B., Kurilo L.F., Polyakov A.V. Y-hromosoma, AZF-mikrodeletsiy i idiopatsicheskoe besplodie u muzhchin. [Y-chromosome, AZF-microdeletion and idiopathic infertility in men] *Problemi reprodukcii* 2001;5(7): 47-58. (In Russian)
- Belyaeva N.A., Glinkina Zh.I., Kalinina E.A. Sovremennyye aspektyi problemny muzhskogo besplodiya, assotsirovannogo s mutatsiy AZF lokusa hromosomy Y. [Modern aspects and problems of male infertility associated with the AZF mutation of the Y chromosome locus] *Akusherstvo i ginekologiya* 2012; 8(2): 21-27. (In Russian)
- Chernyih V.B., Kurilo L.F., Gogolevskaya I.K. Kompleksnoe kliniko-geneticheskoe obsledovanie patsientov s azoospermiey ili oligozoospermiey neyasnoy etiologii. [Complex clinical-genetic examination of patients with azoospermia or oligozoospermia of a non-obvious etiology] *Problemi reprodukcii* 2001;3(7): 58-63. (In Russian)
- Zobkova G.Yu., Baranova E.E., Donnikov A.E., Mshalaya G.Zh., Zaletova V.V., Koshkina T.E., Trofimov D.Yu. Spekr deletsiy faktora azoospermii (AZF) u muzhchin s normalnyim i narushennyim spermatogenezom. [The deletion spectrum of azoospermia factor (AZF) in men with normal and impaired spermatogenesis] *Problemi reprodukcii* 2017; 23(4): 109-113. (In Russian)
- Volkov A.N., Tsurkan E.V. PtsR-diaagnostika AZF-mikrodeletsiy pri ustanovlenii geneticheskikh prichin muzhskogo besplodiya. [PtsR-diagnostics of AZF-microdeletion in the establishment of genetic causes of male infertility] *Meditsina v Kuzbasse* 2016; 3: 23-27. (In Russian)
- Zdanovskiy V.M., Gogolevskiy P.A., Gogolevskaya I.K. Testirovanie mikrodeletsiy na Y-hromosome u patsientov s razlichnyimi narusheniyami spermatogeneza. [Testing of microdeletions on the Y chromosome of the patients with various disorders of spermatogenesis] *Problemi reprodukcii* 2000;6(6): 56-59. (In Russian)
- WHO (1999). Rukovodstvo VOZ po laboratornomu issledovaniyu eyakulyata cheloveka i vzaimodeystviya spermatozoidov s tservikalnoy slizyu. Chetvertoe izdanie. [WHO guidelines on laboratory research of human ejaculate and the interaction of spermatozoa with cervical mucus. Fourth Edition] *Cambridge University Press*, 1999. Per. s angl. R.A. Nersesyana. Nauchn. red. perevoda prof. L.F. Kurilo. M. 2001, 143 s. (In Russian)

# Оценка раневых осложнений после оперативного лечения стриктур уретры: влияние дефицита тестостерона

**М.И. Коган, Б.Г. Амирбеков, Д.В. Сизякин, В.В. Митусов, В.П. Глухов, А.В. Ильяхи, З.А. Мирзаев, Б.Ю. Рамазанов**

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

## Сведения об авторах:

Коган М.И. – д.м.н., профессор, заслуженный деятель науки РФ, заведующий кафедрой урологии и репродуктивного здоровья человека с курсом детской урологии-андрологии ФПК и ППС ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России, e-mail: dept\_kogan@mail.ru

Коган М.И. – Dr.Sc., Professor, Head of the Department of Urology and Human Reproductive Health with Pediatric Urology and Andrology Course, Rostov State Medical University. e-mail: dept\_kogan@mail.ru

Амирбеков Б.Г. – аспирант кафедры урологии и репродуктивного здоровья человека с курсом детской урологии-андрологии ФПК и ППС ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России, e-mail: beka\_gorec@mail.ru

Амирбеков В.Г. – Postgraduate student at the Department of Urology and Human Reproductive Health with Pediatric Urology and Andrology Course, Rostov State Medical University. e-mail: beka\_gorec@mail.ru

Сизякин Д.В. – д.м.н., профессор кафедры урологии и репродуктивного здоровья человека с курсом детской урологии-андрологии ФПК и ППС ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России, e-mail: dsiziakin@mail.ru

Сизякин Д.В. – Dr.Sc., Professor at the Department of Urology and Human Reproductive Health with Pediatric Urology and Andrology Course, Rostov State Medical University. e-mail: dsiziakin@mail.ru

Митусов В.В. – д.м.н., доцент кафедры урологии и репродуктивного здоровья человека с курсом детской урологии-андрологии ФПК и ППС ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России, e-mail: mvv55@list.ru

Митусов В.В. – Dr.Sc., Associate Professor at the Department of Urology and Human Reproductive Health with Pediatric Urology and Andrology Course, Rostov State Medical University. e-mail: mvv55@list.ru

Глухов В.П. – к.м.н., доцент кафедры урологии и репродуктивного здоровья человека с курсом детской урологии-андрологии ФПК и ППС ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России, e-mail: gluhovladimir@rambler.ru

Глухов В.П. – PhD, Associate Professor at the Department of Urology and Human Reproductive Health with Pediatric Urology and Andrology Course, Rostov State Medical University. e-mail: gluhovladimir@rambler.ru

Ильяхи А.В. – к.м.н., ассистент кафедры урологии и репродуктивного здоровья человека с курсом детской урологии-андрологии ФПК и ППС ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России, e-mail: annaiyash@yandex.ru

Ильяхи А.В. – PhD, Assistant at the Department of Urology and Human Reproductive Health with Pediatric Urology and Andrology Course, Rostov State Medical University. e-mail: annaiyash@yandex.ru

Мирзаев З.А. – ординатор кафедры урологии и репродуктивного здоровья человека с курсом детской урологии-андрологии ФПК и ППС ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России, e-mail: zaumirzaev163@mail.ru

Мирзаев З.А. – Resident at the Department of Urology and Human Reproductive Health with Pediatric Urology and Andrology Course, Rostov State Medical University. e-mail: zaumirzaev163@mail.ru

Рамазанов Б.Ю. – ординатор кафедры урологии и репродуктивного здоровья человека с курсом детской урологии-андрологии ФПК и ППС ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России, e-mail: darvag-05@mail.ru

Рамазанов Б.Ю. – Resident at the Department of Urology and Human Reproductive Health with Pediatric Urology and Andrology Course, Rostov State Medical University. e-mail: darvag-05@mail.ru

Стриктура уретры (СУ) – относительно нечастая урологическая проблема, однако имеющая серьезное влияние на здоровье мужчины, так как 90% случаев сопровождается различного рода осложнениями (острая задержка мочеиспускания, почечная недостаточность, карцинома уретры, гангрена Фурнье, гипоактивность мочевого пузыря и другие) [1]. Среди них наиболее часто встречаются инфекции мочевых путей и половых органов [2,3], причем их частота при СУ увеличилась с 35% в 1992 году до 42% в 2001 году [4]. С высокой частотой развития инфекции, включая сепсис, ассоциируются и риски послеоперационных осложнений (57,4%), повторной госпитализации (42,9%) и последующих повторных хирургических коррекций стриктур уретры (17%) [3].

Особое внимание в оценке результатов хирургического лечения СУ принадлежит анализу раневых осложнений (РО), исход которых сказывается на конечных результатах оперативного вмешательства, уровень успешности которого колеблется в широких пределах от 60% до 89% в зависимости от типа уретропластики [5-8]. В пластической хирургии достаточно достоверно исследована связь факторов риска раневых осложнений с возрастом пациента, наличием у больного сахарного диабета, ожирения, курением, приемом кортикостероидов, иммуносупрессоров [9]. В то же время уретральная хирургия при стриктурах имеет свои особенности в виду воспалительной и ятрогенной природы поражений и предоперационной бактериурии, которые могут предрасполагать к

развитию раневых осложнений. В связи с установленными нами ранее фактами о дефиците сывороточного тестостерона (Т) у больных СУ представилось важным определить гипотетическую связь вторичного гипогонадизма с риском развития раневых осложнений после уретропластики, что и явилось целью настоящего исследования.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Перспективно продолженное когортное исследование, получившее поддержку локального этического комитета РостГМУ №21/15 от 10.12.2015, включало в себя анализ лечения 40 мужчин со СУ в возрасте от 19 до 63 лет, средний возраст 41 год [32; 53,5]. В 30 (75%) случаях СУ имели травматическое, а в 10 (25%) – воспалительное про-

исхождение. 10 пациентов ранее перенесли 2 и более операций по поводу СУ, остальные подверглись первичной хирургии уретры. В 26 (65%) наблюдениях нами была выполнена резекция уретры, в 14 (35%) – заместительная уретропластика. Помимо стандартных биохимических исследований у всех пациентов определяли содержание общего тестостерона в сыворотке крови радиоиммунологическим методом с помощью тест-системы RIA Testosterone («BECKMAN COULTER») с нормативным показателем в пределах 12,0-42,0 нмоль/л. Содержание тестостерона крови оценивали за 2-3 дня до операции, через 1, 3, 7, 14 суток после нее.

Статистическую обработку данных проводили с использованием пакета прикладных программ специального назначения SPSS 17.0. Строили таблицы сопряженности, рассчитывали показатель относительного риска. Для оценки достоверности различий возникновения осложнений по группам пациентов применяли точный двусторонний критерий Фишера. При определении статистической значимости различий руководствовались общепринятым уровнем достоверности ( $p < 0,05$ ). С целью построения графиков использовали программное средство общего назначения Excel 2013.

**РЕЗУЛЬТАТЫ**

Все пациенты были распределены на две группы в зависимости от уровня Т, диагностированного до операции: I группа – 28 мужчин,

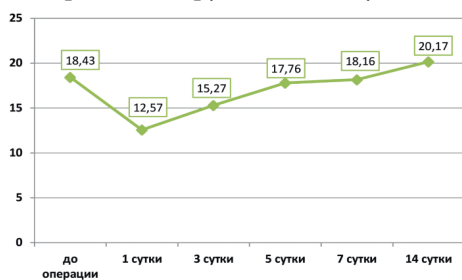


Рис 1. Динамика среднего уровня общего тестостерона крови в до- и послеоперационном периодах в общей группе больных

имеющие уровень  $T \geq 12,1$  нмоль/л, II группа – 12 пациентов, у которых уровень Т до операции был  $\leq 12,0$  нмоль/л. Динамика средних уровней Т крови у 40 больных, а также в I, II группах представлена на рисунках 1 и 2.

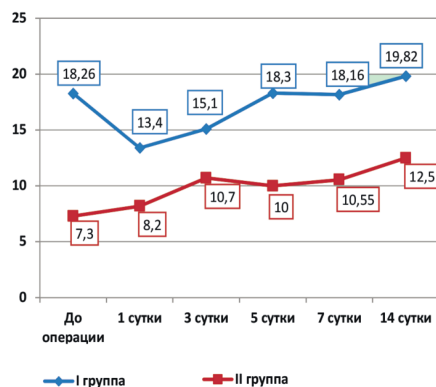


Рис 2. Динамика уровня общего тестостерона у пациентов двух групп в до- и послеоперационном периодах

Средние уровни Т крови как до операции, так и в послеоперационном периоде характеризуются низконормативными значениями ( $T \leq 20$  нмоль/л). При этом в I группе пациентов уровни Т крови достоверно отличаются как до операции ( $p < 0,001$ ), так и в его послеоперационном периоде ( $p < 0,05$ ) от показателей больных II группы. Только к 14 суткам после операции уровень Т крови достигает нижней границы нормы у больных II группы.

В связи с полученными различиями в динамике тестостерона после хирургического вмешательства было интересным проанализировать возможную связь раневых осложнений с уровнем тестостерона в крови.

Раневые осложнения имели место у 15 (37,5%) больных из всей когорты, 9 больных были гипогонадными и 6 – эугонадными. Характер и частота раневых осложнений в группах представлены в таблице 1.

Уровень Т крови оказал влияние на частоту раневых осложнений при хирургии стриктур уретры: количество раневых осложнений во II группе (21 осложнение) оказалось в 2 раза больше, чем в I (10 осложнений). Спектр осложнений оказался идентичным в двух группах, за исключением частоты экстравазации контраста при уретрографии, что свидетельствует о замедленной репарации непосредственно самой уретры и парауретральных тканей в зоне анастомоза, что наблюдали во II группе. Именно по этому осложнению, а также замедленному заживлению кожной раны различия между двумя группами имели высокую степень достоверности. Более половины (54,8%) осложнений отнесены нами к I категории по Clavien-Dindo, 41,9% осложнений – ко II категории по Clavien-Dindo, и только одно (3,3%) осложнение было отнесено к категории III b. У одного пациента из II группы отмечено развитие уретро-кожного свища, потребовавшее оперативного вмешательства: пластики уретры и ушивание свища под общим обезболиванием. В двух других случаях заживление развившихся уретро-кожных свищей отмечено в результате проведения консервативного лечения, в связи

Таблица 1. Раневые осложнения хирургии стриктур уретры

Характер раневых осложнений	Grade, Clavien-Dindo	I группа (n=28)		II группа (n=12)		p
		Абс. число	%	Абс. число	%	
1 Гематома раны	I	1	3,6	3	25,0	0,067
2 Расхождение краёв кожной раны	I	1	3,6	2	16,7	0,187
3 Замедленное заживление раны, серома	I	3	10,7	7	58,3	0,003
4 Флегмона (инфильтрат) раны	II	3	10,7	2	16,7	0,33
5 Инфекция мочевых путей, уретрит	II	1	3,6	2	16,7	0,187
6 Затек контрастного вещества при перикатетерной уретрографии (20-е сутки), отсроченное удаление катетера	II	–	–	3	25,0	0,022
7 Уретро-кожный свищ	II (2) III b (1)	1	3,6	2	16,7	0,187



с чем указанные осложнения были отнесены нами к категории II.

Помимо общеклинического анализа частоты и тяжести РО нами изучены риски их развития в зависимости от возраста пациента, этиологии стриктуры, первичностью или повторностью операции, типом операции (резекция, пластика). Оказалось, что риск развития РО у гипогонадных мужчин старше 40 лет в 4 раза выше (ДИ 95% 1,04-15,4), чем у эугонадных мужчин. Такой же риск отмечен у пациентов старше 40 лет с дефицитом Т – в 4 раза выше (ДИ 95% 1,7-9,3), чем у эугонадных пациентов.

Риски развития РО статистически достоверно ( $p < 0,001$ ) зависят от этиологии СУ у пациентов с дефицитом Т. Так, риски развития РО у гипогонадных мужчин с травматическими СУ в 4,9 раза (ДИ 95% 2,5-38,3) выше, чем у нормогонадных пациентов. Для нормогонадных пациентов связи между уровнем Т и этиологией СУ не отмечено ( $p > 0,1$ ).

Вероятность развития РО при первичных операциях на фоне гипогонадизма в 3,7 раза выше (ДИ 95% 1,6-8,3), чем у пациентов с нормогонадным статусом. При повторных оперативных вмешательствах у гипогонадных мужчин такая закономерность не наблюдается ( $p > 0,1$ ).

Изучение рисков развития РО в зависимости от типа операции показало наличие статистически значимой связи их развития с уровнем Т у пациентов, перенесших резекцию уретры ( $p < 0,05$ ). Риски развития РО у гипогонадных мужчин после резекции уретры в 4,7 раза выше (ДИ 95% 1,6-20,7) по сравнению с нормогонадными пациентами. Для пациентов, которым была выполнена уретропластика, такая закономерность отсутствует ( $p > 0,1$ ).

## ОБСУЖДЕНИЕ

Резекция уретры с анастомозом «конец в конец» и аугментационные уретропластики являются основными операциями в хирургии первичных и рецидивных стриктур уретры у мужчин всех возрастных категорий, эффективность которых составляет более 90% в специализированных центрах [10-13]. Конечный успех таких операций связывают с частотой рецидива стриктур и наличия уретро-кожных свищей, которые в большей мере, чем что-либо, вызывают нарушения мочеиспускания вплоть до задержки мочи. В наибольшей мере причиной развития фистул и рецидивов стриктур уретры являются раневые осложнения, которые встречаются нередко, и в нашем исследовании их развитие имело место в 37,5% наблюдений. При этом, как правило, раневые осложнения относились к I-II степени тяжести по классификации Clavien-Dindo (96,7%) в общей группе обследованных пациентов.

Принято считать, что раневые осложнения связаны в основном с инфекциями мочевых путей, гематомами, нейрогенными поражениями, кровотечениями, требующими трансфузии [14]. Те или иные РО ассоциируют также с типами операции: чем сложнее техника оперативного вмешательства, тем выше риск развития осложнений [15]. Безусловно, помимо чисто хирургических факторов имеют значение и «пациент-связанные» факторы (ожирение, метаболический синдром, сахарный диабет и др.).

В нашем исследовании впервые показано, что поздний гипогонадизм встречается у трети пациентов, которым предстоит пластическое восстановление уретры, вследствие ее стрик-

туры. При этом РО имеют место в два раза чаще у гипогонадных мужчин по сравнению с эугонадными. Также достоверно в 4 раза повышается риск развития раневых осложнений у гипогонадных мужчин в возрасте старше 40 лет, при травматических стриктурах – в 4,9 раза, при первичных операциях на уретре – в 3,7 раза, при резекции уретры в 4,7 раза по сравнению с нормогонадными пациентами.

Рецидив стриктуры в течение 12 месяцев наблюдения отмечен в трех (7,5%) случаях, два пациента были исходно гипогонадными, один – эугонадный. Все трое были подвергнуты оперативной коррекции стриктуры уретры.

По нашему мнению, в настоящем исследовании оценен предельно широкий спектр развития РО при резекциях уретры и уретропластике. При корреляционном и регрессионном анализе определены потенциальные факторы риска развития РО у гипогонадных мужчин. Ограничениями исследования можно считать фактор одного центра и короткий период наблюдения пациентов (6-12 месяцев). Необходимо проведение дальнейших исследований для определения целесообразности коррекции уровня Т перед проведением оперативного вмешательства по поводу СУ с целью снижения риска возникновения РО.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Дефицит Т не является редкой коморбидностью у больных со СУ, нуждающихся в проведении открытых реконструктивно-пластических операций. Гипогонадизм достоверно повышает риск развития раневых осложнений у мужчин старше 40 лет с травматическими стриктурами уретры при выполнении первичных операций резекционного типа. ■

**Ключевые слова:** стриктура уретры, раневые осложнения, тестостерон, андрогенный дефицит.

**Key words:** urethral stricture, wound complications, testosterone, androgenic deficiency.

**Резюме:**

*Введение.* Раневые осложнения (РО) хирургии стриктур уретры (СУ) влияют на конечный результат и исход заболевания. РО связаны с инфекциями мочевых путей, гематомами, нейрогенными поражениями, кровотечениями и зависят от типа операций. В развитии РО доказана роль «пациент-связанных факторов», таких как возраст, сахарный диабет, метаболический синдром и другие.

*Цель исследования:* определить возможную связь дефицита сывороточного тестостерона (Т) с риском развития РО после хирургии СУ.

*Материалы и методы.* В исследование включено 40 мужчин в возрасте от 19 до 63 лет, подлежащих открытой реконструктивно-пластической хирургии СУ. В 30 (75%) случаях СУ имели травматическое, в 10 (25%) – воспалительное происхождение. 10 пациентов ранее перенесли 2 и больше операций по поводу СУ, остальные подверглись первичной хирургии уретры. Резекция уретры с концевым анастомозом выполнена 26 (65%) пациентам, заместительная уретропластика – 14 (35%). Помимо стандартных исследований у всех пациентов за 2-3 дня до операции и на 1, 3, 7, 14 сутки после операции определяли уровень сывороточного Т.

*Результаты.* Исходный дефицит тестостерона выявлен у трети пациентов (n=12). Развитие РО имело место в 37,5% случаев. Они наблюдались у каждого второго мужчины с уровнем Т ≤ 12,0 нмоль/л и каждого третьего – при уровне Т ≥ 12,1 нмоль/л. Количество РО было в два раза больше у гипогонадных мужчин (21 осложнение) в сравнении с нормогонадными (10 осложнений). Риски РО у гипогонадных мужчин в сравнении с нормогонадными пациентами достоверно повышаются в 4 раза в возрасте > 40 лет, в 4,9 раза – при травматических стриктурах, в 3,7 раза – при первичной хирургии СУ и в 4,7 раза – при резекциях уретры. Рецидив СУ в течение 12 месяцев наблюдения выявлен у трех (7,5%) пациентов, двое из которых были исходно гипогонадными, один – эугонадным.

*Заключение.* Дефицит Т не является редкой коморбидностью у больных со СУ, подлежащими открытой реконструктивно-пластической хирургии. Гипогонадизм достоверно повышает риски РО у мужчин старше 40 лет с травматическими стриктурами при первичных операциях резекционного типа.

*Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.*

**Summary:****Evaluation of wound complications after surgery for urethral strictures: the effect of testosterone deficiency**

*M.I. Kogan, B.G. Amirbekov, D.V. Sizyakin, V.V. Mitusov, V.P. Glukhov, A.V. Ilyash, Z.A. Mirzayev, B.Y. Ramazanov*

*Introduction.* Wound complications (WC) in the surgery for urethral strictures (US) influence the end result and the clinical outcome. WC are connected with urinary tract infections, hematomas, neurogenic lesions and hemorrhages, and depend on the operation type. Patient-related factors, such as age, diabetes mellitus, metabolic syndrome, etc. also play a proven role in the development of WC.

*Purpose:* Determination of the hypothetical connection between deficiency of the serum testosterone (T) and the risk of WC development after surgery for US.

*Materials and methods.* The study included 40 males aged from 19 to 63 presented with US and selected for open surgical reconstruction plasty. In 30 (75%) cases, the US were due to injuries, and in 10 (25%) cases to inflammation. Ten patients had been earlier subjected to ≥ 2 operations for US, while the rest underwent primary urethral surgery. Resection of the urethra with end-to-end anastomosis was performed on 26 (65%) patients, and replacement urethroplasty on 14 (35%). In addition to the standard examinations, the serum T level was measured in all patients at 2-3 days before the operation, and at 1, 3, 7 and 14 days postoperatively.

*Results.* Initial testosterone deficiency was found in three patients (n=12). WC developed in 37.5% of cases. They were observed in every second male with T ≤ 12.0 nmole/l and in every third male with T ≥ 12.1 nmole/l. The number of WC was twice greater in hypogonadal males (21) in comparison with normogonadal cases (10). The risks of WC in hypogonadal males in comparison with the normogonadal patients were consistently 4 times higher at an age of > 40, 4.9 times higher in case of traumatic strictures, 3.7 times higher in case of primary surgery for US, and 4.7 times higher in case of urethral resection. Recurrent US during the 12-month follow-up period were found in 3 patients (7.5%), two of whom had been initially hypogonadal, and one eugonadal.

*Conclusion.* Deficiency of T is not a rare comorbidity in patients with US subjected to open surgical reconstruction plasty. Hypogonadism consistently raises the risks of WC in males over 40 years old with traumatic strictures after primary operations of the resection type.

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

## ЛИТЕРАТУРА

1. Santucci R., Joyce G., Wise M. Male urethral stricture disease. In: Litwin MS, Saigal CS, editors. Urologic Diseases in America. Washington, DC: US Department of Health and Human Services, Public Health, National Institutes of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases;2007:533–551.
2. Bascom A, Ghosh S, Fairey A, Rourke KF. Assessment of Wound Complications After Bulbar Urethroplasty: The Impact of a Lambda Perineal Incision. *J Urology* 2016;90:184-188. doi:10.1016/j.urology.2015.12.047
3. Lacy JM, Madden-Fuentes RJ, Dugan AP, Gupta S. Short-term Complication Rates Following Anterior Urethroplasty: An Analysis of National Surgical Quality Improvement Program Data. *J Urology* 2018;111:197-202. doi:10.1155/2015/806357
4. Anger JT, Santucci R, Grossberg AL, Saigal CS. The morbidity of urethral stricture disease among male medicare beneficiaries. *BMC Urol* 2010;10:3. doi:10.1186/1471-2490-10-3
5. Коган М.И., Глухов В.П., Митусов В.В., Красулин В.В., Ильях А.В. Сравнительный анализ одно- и двухэтапной аугментационной дорсальной inlay-пластики буккальным графтом протяженных стриктур спонгиозной уретры. *Урология* 2018;1:84-90. doi:10.18565/urology.2018.1.84-90
6. Xu YM, Li C, Xie H, Sa YL, Fu Q, Wu DL, et al. Intermediate-Term Outcomes and Complications of Long Segment Urethroplasty with Lingual Mucosa Grafts. *J Urology* 2017;198(2):401-406. doi:10.1016/j.juro.2017.03.045
7. Barbagli G, Montorsi F, Guazzoni G, Larcher A, Fossati N, Sansalone S et al. Ventral oral mucosal onlay graft urethroplasty in nontraumatic bulbar urethral strictures: surgical technique and multivariable analysis of results in 214 patients. *Eur Urol* 2013;64(3):440-447. doi:10.1016/j.eururo.2013.05.046 2013
8. Pathak HR, Jain TP, Bhujbal SA, Meshram KR, Gadekar C, Parab S. Does site of buccal mucosa graft for bulbar urethra stricture affect outcome? A comparative analysis of ventral, dorso-lateral and dorsal buccal mucosa graft augmentation urethroplasty. *Turk J Urol* 2017;43(3):350-354. doi:10.5152/tud.2017.30771
9. Guo S, Dipietro LA. Factors affecting wound healing. *J Dent Res* 2010;10:3-4. doi:10.1177/0022034509359125
10. Andrich DE, Mundy AR. What is the best technique for urethroplasty? *Eur urol* 2008;54:1031-1041. doi:10.1016/j.eururo.2008.07.052
11. Barbagli G, Sansalone S, Kulkarni SB, Romano G, Lazzeri M. Dorsal onlay oral mucosal graft bulbar urethroplasty. *BJU Int* 2012;109(11):1728-1741. doi:10.1111/j.1464-410X.2012.11006.x
12. Santucci RA, Mario LA, McAninch JW. Anastomotic urethroplasty for bulbar urethral strictures. Analysis of 168 patients. *J Urology* 2002;169:1715–19. doi:10.1016/S0022-5347(05)65184-1
13. Коган М.И. Стриктуры уретры у мужчин. Реконструктивно-восстановительная хирургия. Иллюстрированное руководство. М.: Практическая медицина, 2010. 143с.
14. Barbagli G, Palminteri E, Guazzoni G, Montorsi F, Turini D, Lazzeri M. Bulbar urethroplasty using buccal mucosa grafts placed on the ventral, dorsal or lateral surface of the urethra: are results affected by the surgical technique? *J Urol* 2005;174:955-957. doi:10.1097/01.ju.0000169422.46721.d7
15. Al-Qudah H, Santucci RA. Extended complications of urethroplasty. *Int Braz J Urol* 2005;31:315-325. doi:10.1590/S1677-55382005000400004

## REFERENCES (5, 13)

5. Kogan MI, Glukhov VP, Mitusov VV, Krasulin VV, Il'yash AV. Sravnitel'nyj analiz odno- i dvuhehtapnoj augmentacionnoj dorsal'noj inlay-plastiki bukka'nym graftom protyazhyonnyh striktur spongioznoj uretry. [Comparative analysis of one- and two-stage augmentation urethroplasty with dorsal inlay buccal graft for extended strictures of spongy urethra] *Urologiya* 2018;1:84-90. doi:10.18565/urology.2018.1.84-90 (In Russian)
13. Kogan MI. Strikтуры uretry u muzhchin. Rekonstruktivno-vosstanovitel'naya hirurgiya. Illyustrirovannoe rukovodstvo. [Urethral strictures in males. Reconstructive restorative surgery. Illustrated guide] М.: Prakticheskaya meditsina, 2010. 143. (In Russian)



# Я = АЛЬФА. И СИЛА МОЯ ВНУТРИ

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



На фоне курсового приема комплекса «Альфа» наблюдалось:

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

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

**«Результаты 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., Мадыкин 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

# Ретрокавальный мочеточник: обзор литературы

**Н.В. Поляков, Н.Г. Кешишев, М.В. Григорьева, Ю.Э. Рудин, Д.В. Марухненко, М.И. Катибов**  
НИИ урологии и интервенционной радиологии им. А.Н. Лопаткина – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России

## Сведения об авторах:

Поляков Н.В. – к.м.н., старший научный сотрудник НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, e-mail – nikp73@bk.ru

Polyakov N.V. – PhD, Senior Researcher of N. Lopatkin Scientific Research Institute of Urology and Interventional Radiology – branch of the National Medical Research Radiological Center of the Ministry of Health of Russian Federation, e-mail – nikp73@bk.ru

Кешишев Н.Г. – к.м.н., зав. инновационным отделом НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, e-mail- nkeshishev@gmail.com

Keshishev N.G. – PhD, Head of Innovative department of N. Lopatkin Scientific Research Institute of Urology and Interventional Radiology – branch of the National Medical Research Radiological Center of the Ministry of Health of Russian Federation, e-mail- nkeshishev@gmail.com

Григорьева М.В. – к.м.н., младший научный сотрудник НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, e-mail- thebrain2009@yandex.ru

Grigorieva M.V. – PhD, Junior Researcher of N. Lopatkin Scientific Research Institute of Urology and Interventional Radiology – branch of the National Medical Research Radiological Center of the Ministry of Health of Russian Federation, e-mail- thebrain2009@yandex.ru

Рудин Ю.Э. – д.м.н., руководитель группы детской урологии НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, e-mail- rudin761@yandex.ru

Rudin Yu.E. – Dr. Sc., head of the group of pediatric urology of N. Lopatkin Scientific Research Institute of Urology and Interventional Radiology – branch of the National Medical Research Radiological Center of the Ministry of Health of Russian Federation, e-mail- rudin761@yandex.ru

Марухненко Д.В. – к.м.н., заведующим отделением детской урологии НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, e-mail- dimamarukhnenko@yandex.ru

Marukhnenko D.V. – PhD, Head of the Department of Pediatric Urology of N. Lopatkin Scientific Research Institute of Urology and Interventional Radiology – branch of the National Medical Research Radiological Center of the Ministry of Health of Russian Federation, e-mail- dimamarukhnenko@yandex.ru

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

Katibov M.I. – Dr. Sc., Head of the Department of General and Reconstructive Urology of N. Lopatkin Scientific Research Institute of Urology and Interventional Radiology – branch of the National Medical Research Radiological Center of the Ministry of Health of Russian Federation, e-mail- mikatibov@mail.ru

**Р**етрокавальный мочеточник представляет собой достаточно редкую патологию, обусловленную врожденной аномалией развития нижней полой вены (НПВ) [1]. Впервые ретрокавальный мочеточник был описан F. Hochstetter в 1893 году [2]. Согласно результатам аутопсий, встречаемость ретрокавального мочеточника составляет 1:1500 случаев [3]. Следует отметить, что данная патология, как правило, возникает на правой стороне и чаще встречается среди пациентов мужского пола, в сравнении с женским полом (в соотношении 2,8:1) [4].

У 21% пациентов с ретрокавальным мочеточником выявляют ассоциированные аномалии [5]. Ретрокавальный мочеточник может сочетаться с наличием добавочной почечной артерии, поликистозом почек, подковообразной почкой,

агенезией почки и гипоплазией контралатеральной почки [6].

При ретрокавальном расположении, мочеточник проходит позади НПВ, а затем пересекает ее спереди по медиальной линии, частично огибая вену. Сдавление мочеточника НПВ и пояснично-подвздошной мышцей может привести к нарушению пассажа мочи и развитию гидронефроза [7].

## ДИАГНОСТИКА РЕТРОКАВАЛЬНОГО МОЧЕТОЧНИКА

Клинические проявления ретрокавального мочеточника связаны с развитием осложнений и включают: тупую боль в правом боку и периодически возникающие почечные колики справа (75 % случаев), а также микро- и макрогематурию (25 % случаев) [8,9]. Значительно реже у пациентов с ретрокаваль-

ным мочеточником выявляют инфекции мочевыводящих путей, бессимптомный гидронефроз, хронический рецидивирующий пиелонефрит, конкременты почки и лоханочно-мочеточникового сегмента [9].

Обследование пациентов, как правило, начинают с выполнения ультразвукового исследования, которое позволяет выявить гидронефроз и оценить состояние контралатеральной почки [10]. Ключевыми же методами диагностики ретрокавального мочеточника являются экскреторная урография и компьютерная томография с внутривенным контрастным усилением.

В 1969 г. E.M. Bateson и D. Atkinson предложили радиологическую классификацию ретрокавального мочеточника, выделив два типа, в зависимости от варианта его расположения [11]. Наиболее распространен I тип, при котором расширенный ретрокавальный моче-



точник контрастируется до уровня III поясничного позвонка, а затем изгибается и скрывается за НПВ, образуя зеркальное отражение буквы «J» [12, 13]. У пациентов с ретрокавальным мочеточником II типа пересечение с НПВ располагается на уровне почечной лоханки [11]. В большинстве случаев у пациентов с ретрокавальным мочеточником НПВ визуализируется латеральнее правой ножки дуги III поясничного позвонка [14, 15]. При наличии у пациента противопоказаний к введению контрастного вещества или лучевой нагрузке для диагностики ретрокавального мочеточника успешно применяют магнитно-резонансную томографию [16, 17].

## ЛЕЧЕНИЕ РЕТРОКАВАЛЬНОГО МОЧЕТОЧНИКА

Тактика лечения ретрокавального мочеточника зависит от выраженности клинических проявлений. При незначительной каликоэктазии и отсутствии жалоб, показано наблюдение. При наличии осложненных ретрокавального мочеточника (гидронефроз, рецидивирующие инфекции мочевых путей, конкременты), требуется оперативное лечение [18,19].

Оперативное вмешательство при ретрокавальном мочеточнике может быть выполнено в объеме пиелопластики, пиелоуретероанастомоза (ПУА) или уретероуретероанастомоза (УУА). Больным с полной облитерацией мочеточника выполняют УУА [20,21].

В течение длительного периода времени для коррекции ретрокавального мочеточника применяли открытые вмешательства, бесспорными недостатками которых являются большой размер послеоперационной раны, боль в области послеоперационной раны, а также длительный период восстановления [22]. В настоящее время методом выбора является лапароскопиче-

ская коррекция ретрокавального мочеточника, которая может быть выполнена трансперитонеальным, либо ретроперитонеальным доступом [23-25].

Впервые о выполнении лапароскопической трансперитонеальной пиелопластики у пациента 52 лет с ретрокавальным мочеточником справа в 1994 г. сообщили S. Vabaiи соавт. Внутривенная урография, выполненная спустя 2 месяца после операции, продемонстрировала уменьшение степени гидронефроза [26]. В дальнейшем рядом авторов также были опубликованы данные об успешном опыте лапароскопической коррекции ретрокавального мочеточника трансперитонеальным доступом [27-33].

N. Simforoosh и соавт. сообщили о результатах лечения 6 пациентов с ретрокавальным мочеточником. У одного больного в ходе предоперационного обследования был выявлен конкремент лоханки. Всем пациентам была выполнена трансперитонеальная пиелопластика. При контрольном обследовании через 3 месяца после проведенного лечения авторы отметили уменьшение степени гидронефроза во всех 6 случаях [34].

H. S. Dogan и соавт. опубликовали собственные данные об опыте выполнения трансперитонеальной пиелопластики 4 больным. Авторы отметили, что в одном случае внутренний стент был установлен ретроградно. Контрольное обследование через 3 месяца после вмешательства показало состоятельность анастомоза и исчезновение симптомов у всех пациентов [35].

В 1999 г. L. Salomon и соавт. опубликовали сообщение о первом опыте выполнения лапароскопического УУА ретроперитонеальным доступом. Авторы отметили уменьшение степени гидронефроза при контрольном обследовании через 6 месяцев [36].

S. Ricciardulli и соавт. изучили эффективность ретроперитонеального УУА у 27 пациентов с ретрокавальным мочеточником. Также ис-

следователи проанализировали частоту симптомов данного заболевания: 37,1% больных отмечали боль в правом боку, 25,9% – гематурию, 22,2% – инфекции мочевыводящих путей и 14,8 % симптомов не имели. Авторы проводили контрольное обследование через 3, 6 и 12 месяцев после выполнения ретроперитонеального УУА. Спустя год после проведенного лечения симптомы сохранялись лишь у одного больного [37].

В 2006 году M.S. Gundeti и соавт. впервые применили лапароскопическую робот-ассистированную пиелопластику у пациентки 12 лет с ретрокавальным мочеточником справа. Контрольное ультразвуковое исследование показало уменьшение степени гидронефроза, а контрольная изотопная ренография – сохранность функции правой почки [38].

B. Nayak и соавт. поделились успешным опытом робот-ассистированной коррекции ретрокавального мочеточника у 5 больных. При контрольном обследовании авторы отметили исчезновение болевого синдрома и обструкции [22].

Клинический случай, опубликованный A.K. Nemaи соавт., посвящен робот-ассистированной пиелопластике у 33-летней пациентки с ретрокавальным мочеточником. Внутривенная урография, выполненная через 3 месяца после оперативного вмешательства, продемонстрировала адекватную эвакуацию контрастного вещества из правой почки. Авторы отметили, что робот-ассистированные вмешательства могут применяться для оперативного лечения ретрокавального мочеточника наравне с лапароскопическими [39].

Среди обилия предложенных методов малоинвазивной коррекции ретрокавального мочеточника трудно выделить наиболее эффективный. В литературе представлены данные о применении различных доступов и техник коррекции ретрокавального мочеточника, при этом, большинство авторов отметили положительный



эффект в результате проведенного лечения (табл. 1) [22,27-37,39-44].

В литературе представлены различные мнения относительно выбора оптимального доступа для лапароскопической коррекции ретрокавального мочеточника. Ряд исследователей отмечает, что использование ретроперитонеального доступа позволяет сократить время вмешательства и избежать ряда осложнений, так как не требует мобилизации органов брюшной полости [36,37,42,45]. В то же время, другие авторы предпочитают применять трансперитонеальный доступ для лапароскопической коррекции ретрокавального мочеточника [30,33]. По мнению A.S. Tam-

hankar и соавторов, трансперитонеальный доступ является более удобным, так как обеспечивает больший объем рабочего пространства, что особенно важно при наложении интракорпоральных швов [27].

Ji C. и соавт. проанализировали результаты лечения 18 пациентов с ретрокавальным мочеточником, в зависимости от используемого доступа: первой группе (n=8) УУА был выполнен трансперитонеальным доступом, второй (n=10) – ретроперитонеальным. Авторы не отметили значимых различий между группами по времени вмешательства и объему кровопотери [40].

Ретрокавальный мочеточник является редко встречающейся анома-

лией, которая успешно выявляется с помощью рентгенологических методов диагностики. При обследовании пациентов с ретрокавальным мочеточником, следует помнить о вероятности выявления сочетанной патологии. Больным с ярко выраженными симптомами и значительным гидронефрозом, показано оперативное лечение.

Данные литературы демонстрируют, что в большинстве случаев ретрокавальный мочеточник успешно поддается коррекции. На наш взгляд, выбор метода оперативного лечения пациентов с данной патологией носит субъективный характер, и зависит, в первую очередь, от квалификации и опыта оперирующего уролога. ■

Таблица 1. Результаты лапароскопической коррекции ретрокавального мочеточника, представленные в литературе

Авторы	Доступ и техника	Число пациентов	Период наблюдения	Результат
Nayak B. и соавт. [22]	Робот-ассистированный УУА	3	13,5 мес.	уменьшение дилатации ЧЛС/исчезновение симптомов
	Робот-ассистированная пиелопластика	2		
Tamhankar A.S. и соавт. [27]	Трансперитонеальный УУА	6	2,5 лет	уменьшение дилатации ЧЛС/исчезновение симптомов
Fidalgo N. и соавт. [28]	Трансперитонеальная пиелопластика	1	3 мес.	уменьшение дилатации ЧЛС/исчезновение симптомов
El Harrech Y. и соавт. [29]	Трансперитонеальная пиелопластика	3	9 мес.	уменьшение дилатации ЧЛС/исчезновение симптомов
Junior O.A. и соавт. [30]	Трансперитонеальный ПУА	1	6 мес.	уменьшение дилатации ЧЛС/исчезновение симптомов
Ding G.Q. и соавт. [31]	Трансперитонеальный УУА или ПУА	9	3 мес.	уменьшение дилатации ЧЛС/исчезновение симптомов
Chung B.I. и соавт. [32]	Трансперитонеальная пиелопластика	1	6 мес.	уменьшение дилатации ЧЛС/исчезновение симптомов
Ramalingam M. и соавт. [33]	Трансперитонеальный УУА	2	7 мес.	уменьшение дилатации ЧЛС/исчезновение симптомов
Simforoosh N. и соавт. [34]	Трансперитонеальная пиелопластика	6	3 мес.	уменьшение дилатации ЧЛС/исчезновение симптомов
Dogan H.S. и соавт. [35]	Трансперитонеальная пиелопластика	4	3 мес.	уменьшение дилатации ЧЛС/исчезновение симптомов
Salomon L. и соавт.[36]	Ретроперитонеальный УУА	1	6 мес.	уменьшение дилатации ЧЛС/исчезновение симптомов
Feldman S.L. и соавт.[37]	Ретроперитонеальный УУА	27	12 мес.	уменьшение дилатации ЧЛС/исчезновение симптомов
Hemal A.K. и соавт. [39]	Робот-ассистированная пиелопластика	1	3 мес.	уменьшение дилатации ЧЛС/исчезновение симптомов
Ji C. и соавт. [40]	Трансперитонеальный УУА	8	3 мес.	уменьшение дилатации ЧЛС/исчезновение симптомов
	Ретроперитонеальный УУА	10		
Gupta N.P. и соавт.[41]	Ретроперитонеальный УУА	1	3 мес.	уменьшение дилатации ЧЛС/исчезновение симптомов
Ameda K. и соавт.[42]	Трансперитонеальный УУА	1	–	уменьшение дилатации ЧЛС/исчезновение симптомов
	Ретроперитонеальный УУА	1	–	уменьшение дилатации ЧЛС/исчезновение симптомов
Fantus R. и соавт. [43]	Робот-ассистированный УУА	1	–	уменьшение дилатации ЧЛС/исчезновение симптомов
Alkhdair W.K. и соавт. [44]	Робот-ассистированный УУА	1		

**Ключевые слова:** ретрокавальный мочеточник, нижняя полая вена, уретерогидронефроз, уретероуретероанастомоз, пиелоуретероанастомоз, пиелопластика.

**Key words:** retrocaval ureter, inferior vena cava, uretero hydronephrosis, ureteroureteroanastomosis, pyeloureteroanastomosis, pyeloplasty.

**Резюме:**

Ретрокавальный мочеточник – это редко встречающаяся врожденная аномалия, при которой мочеточник кольцевидно огибает нижнюю полую вену. Компрессия мочеточника нижней полой веной может привести к нарушению пассажа мочи с развитием уретерогидронефроза. В настоящем обзоре представлены данные мировой литературы о диагностике и методах лечения ретрокавального мочеточника.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Summary:**

**Retrocaval ureter: literature review**

N.V. Polyakov, N.G. Keshishev, M.V. Grigoryeva, Y.E. Rudin, D.V. Marukhnenko, M.I. Katibov

Retrocaval ureter is a rare congenital anomaly, in which the ureter curves around the inferior vena cava. Compression of the ureter by inferior vena cava may lead to obstruction and hydronephrosis. This literature review represents data on diagnosis and treatment of retrocaval ureter

Authors declare lack of the possible conflicts of interests.

**ЛИТЕРАТУРА**

1. Мельниченко Ж.С., Вишнякова М.В., Вишнякова М.В. (мл.), Волкова Ю.Н., Горячев С.В. Аномалии развития нижней полой вены и ее притоков. Лучевая диагностика и клиническое значение. *Альманах клинической медицины* 2015; 43:72–81. doi: 10.18786/2072-0505-2015-43-72-81
2. Hochstetter F. Beitrage zur Entwicklungsgeschichte des Venensystems der Amnioten. III. *SaugerMorphol Jb* 1893;20:543–548.
3. Heslin JE, Mamonas C. Retrocaval ureter: Report of four cases and review of literature. *J Urol* 1951;65:212. doi: 10.1016/S0022-5347(17)68477-5
4. Schlüssel RN, Retik AB. Anomalies of the ureter. In: [Walsh PC, Retik AB, Vaughan ED, Wein AJ, eds.] *Campbell's Urology*, 7th ed. Philadelphia: Springer, 1982:185.
5. Cardoza F, Shambhulinga CK, Rajeevan AT. Retrocaval ureter and contra lateral renal agenesis – a case report and review of literature. *Int Braz J Urol* 2016;42(4):842-844. doi: 10.1590/S1677-5538.IBJU.2015.0549
6. Lin HY, Chou YH, Huang SP, Li YC, Tsai HN, Jeng HS, Huang CH. Retrocaval ureter: report of two cases and literature review. *Kaohsiung J Med Sci* 2003;19(3):127-31. doi: 10.1016/S1607-551X(09)70460-7
7. Лопаткин Н.А., Пугачев А.Г., Аполихин О.И. Урология. М.: «ГЭОТАР-МЕД». 2002. 519 с.
8. The Ureter [Bergman H, Hotchkiss RS: Ureteral tumors. In: Bergman H (eds)], 2nd edition. Springer-Verlag, New York, 1981, pp 271-300.
9. Kamble M.A., Thawait A.P., Kamble A.T. Retrocaval ureter: a rare congenital anomaly presenting as renal colic with hematuria. *Int Surg J* 2014;1: 21-4. doi: 10.5455/2349-2902.isj20140507
10. Аляев Ю.Г., Глыбочко П.В., Пушкарь Д.Ю. Урология. Российские клинические рекомендации. М.: «ГЭОТАР-Медиа» 2016. 496 с.
11. Bateson EM, Atkinson D. Circumcaval ureter: a new classification. *Clin Radiol* 1969;20(2):173–177. doi: 10.1016/S0009-9260(69)80166-2.
12. Пытель А.А., Пытель Ю.А. Рентгенидиагностика урологических заболеваний (рентгенидиагностика в урологии). М.: «Медицина». 1966. 479 с.
13. Dyer RB, Chen MY, Zagoria RJ. Intravenous urography: technique and interpretation. *Radiographics* 2001;21(4):799-82; discussion 822-4. doi: 10.1148/radiographics.21.4.g01jl26799
14. Quaia E. Radiological Imaging of the Kidney. S.: «Springer-Verlag» 2011. 914 с.
15. Singh DD, Sanjeev P, Sharma RK. Spiral CT evaluation of circumcaval ureter (retrocaval ureter). *Ind J Radiol Imag* 2001;11:83–4.
16. Uthappa MC, Anthony D, Allen C. Retrocaval ureter: MR appearances. *Br J Radiol* 2002;75:177–9. doi: 10.1259/bjr.75.890.750177
17. Muthusami P, Ramesh A. Appearances of the circumcaval ureter on excretory urography and MR urography: a single-center case series. *Indian J Radiol Imag* 2013;23(1):81-5. doi: 10.4103/0971-3026.113621.
18. Feldman SL, Di Marco ER, Tencer T, Ross LS. Retrocaval ureter: radiographic techniques directing surgical management. *BJU* 1982;54:212–5. doi: 10.1111/j.1464-410X.1982.tb06960.x
19. Sener RN. Nonobstructive right circumcaval ureter associated with double inferior vena cava. *Urology* 1993;41: 356–60. doi: 10.1016/0090-4295(93)90596-3
20. Chung BI, Gill IS. Laparoscopic Dismembered Pyeloplasty of a Retrocaval Ureter: Case Report and Review of the Literature. *Eur Urol* 2008;54:1433-6. doi: 10.1016/j.eururo.2008.09.010
21. Singh O, Gupta SS, Hastir A, Arvind N. Laparoscopic transperitoneal pyelopyelostomy and ureteroureterostomy of retrocaval ureter: Report of two cases and review of the literature. *J Min Access Surg* 2010;6:53-5. doi: 10.4103/0972-9941.65166
22. Nayak B, Dogra PN, Gupta NP. Robotic repair of retrocaval ureter: A case series. *African J Urol* 2012; 18(3):135-137. doi: 10.1016/j.afju.2012.08.005.

## ЛИТЕРАТУРА

23. Valla JS, El Ghoneimi A. Retroperitoneoscopic Treatment of Retrocaval Ureter. In: [Bax K.M.A., Georgeson K.E., Rothenberg S.S., Valla JS., Yeung C.K. (eds)] *Endoscopic Surgery in Infants and Children*. Springer, Berlin, Heidelberg. 2008.
24. Nagraj HK, Kishore TA, Nagalakshmi S. Transperitoneal laparoscopic approach for retrocaval ureter. *J Minim Access Surg* 2006; 2(2):81–82. DOI: 10.4103/0972-9941.26647
25. Autorino R, Khanna R, White MA, Haber GP, Shah G, Kaouk JH, Stein RJ. Laparoendoscopic single-site repair of retrocaval ureter: first case report. *Urology* 2010;76(6):1501–5. doi:10.1016/j.urology.2010.01.031.
26. Baba S, Oya M, Miyahara M, Deguchi N, Tazaki H. Laparoscopic surgical correction of circumcaval ureter. *Urology* 1994;44:122–126. doi: 10.1016/S0090-4295(94)80023-5
27. Tamhankar AS, Savalia AJ, Sawant AS, Pawar PW, Kasat GV, Patil SR. Transperitoneal laparoscopic repair of retrocaval ureter: Our experience and review of literature. *Urol Ann* 2017;9(4):324–329. doi: 10.4103/UA.UA\_52\_17
28. Fidalgo N, Pinheiro H, Ferronha F, Morales J, Campos Pinheiro L. Minimally invasive approach of a retrocaval ureter. *Case Rep Urol* 2016;2016:3591832. doi: 10.1155/2016/3591832.
29. El Harrech Y, Ghoundale O, Kasmaoui EH, Touiti D. Transperitoneal laparoscopic pyelopyelostomy for retrocaval ureter without excision of the retrocaval segment: Experience on three cases. *Adv Urol* 2016;2016:5709134. doi: 10.1155/2016/5709134
30. Júnior OA, Bechara GR, Vieiralves RR, Júnior JAD, Assunção HG, De souza TA. Laparoscopic treatment of obstructive uropathy due to retrocaval ureter: literature review and case report. *Brazilian Journal of Videoendoscopic Surgery* 2013; 6(4):179–185.
31. Ding GQ, Xu LW, Li XD, Li GH, Yu YL, Yu DM, et al. Pure transperitoneal laparoscopic correction of retrocaval ureter. *Chin Med J (Engl)* 2012;125:2382–5. doi: 10.3760/cma.j.issn.0366-6999.2012.13.025
32. Chung BI, Gill IS. Laparoscopic dismembered pyeloplasty of a retrocaval ureter: Case report and review of the literature. *Eur Urol* 2008;54:1433–6. doi: 10.1016/j.eururo.2008.09.010.
33. Ramalingam M and Selvarajan K. Laparoscopic transperitoneal repair of retrocaval ureter: report of two cases. *J Endourol* 2003;17:85–87 doi: 10.1089/08927790360587397
34. Simforoosh N, Nouri-Mahdavi K, Tabibi A. Laparoscopic pyelopyelostomy for retrocaval ureter without excision of the retrocaval segment: First report of 6 cases. *J Urol* 2006;175:2166–9. doi: 10.1016/S0022-5347(06)00269-2
35. Dogan HS, Oktay B, Vuruskan H, Yavascaoglu I. Treatment of retrocaval ureter by pure laparoscopic pyelopyelostomy: experience on 4 patients. *Urology* 2010;75(6):1343–1347. doi: 10.1016/j.urology.2009.09.040
36. Salomon L, Hoznek A, Balian C, Gasman D, Chopin DK, Abbou CC. Retroperitoneal laparoscopy of a retrocaval ureter. *BJU Int* 1999;84(1):181–2./doi: 10.1046/j.1464-410x.1999.00183.x
37. Feldman SL, Di Marco ER, Tencer T, Ross LS. Retrocaval ureter: radiographic techniques directing surgical management. *Br J Urol* 1982;54:212–5. Doi: 10.1111/j.1464-410X.1982.tb06960.x
38. Gundeti MS, Duffy PG, Mushtaq I: Robotic-assisted laparoscopic correction of pediatric retrocaval ureter. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A* 2006;16:422–4. doi: 10.1089/lap.2006.16.422
39. Hemal AK, Rao R, Sharma S, Clement RG. Pure robotic retrocaval ureter repair. *Int Braz J Urol*. 2008;34(6):734–8. doi: 10.1590/S1677-55382008000600008
40. Ji C, Zhang G, Zhang S, Zhao X, Lian H, Li X, et al. Transperitoneal and retroperitoneal laparoscopic ureteroureterostomy for retrocaval ureter. *Zhonghua Wai Ke Za Zhi* 2014;52:580–3. doi: 10.4103/UA.UA\_52\_17
41. Gupta, N.P., Hemal, A.K., Singh, I., and Khaitan, A. Retroperitoneoscopic ureterolysis and reconstruction of retrocaval ureter. *J Endourol* 2001;15:291–293 doi: 10.1089/089277901750161818
42. Ameda K, Kakizaki H, Harabayashi T, Watarai Y, Nonomura K, and Koyanagi T. Laparoscopic ureteroureterostomy for retrocaval ureter. *Int J Urol* 2001;8:71–74 https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1046/j.1442-2042.2001.00255.x
43. Fantus R, Pariser J, Gundeti M. V7-08 Robotic assisted laparoscopic retrocaval ureter repair. *J Urol* 2016;195(4S):E724–25.
44. Alkhudair WK, Seyam R, Al Zahrani HM, Al Otaibi ME, Taweel WA. Robotic uretero-ureterostomy of the retrocaval ureter without excision of the retrocaval segment. *Can Urol Assoc J* 2012;6(2):E38–E41. doi: 10.5489/cuaj.10121.
45. Mao L, Xu K, Ding M, Pan J, Guo Z. Comparison of the efficacy and safety of retroperitoneal laparoscopic and open surgery for the correction of retrocaval ureter. *Ther Clin Risk Manag* 2017;13:697–701. doi: 10.2147/TCRM.S139113.

## REFERENCES (1, 7, 10, 12)

1. Melnichenko Zh.S., Vishnyakova M.V., Vishnyakova M.V. (ml.), Volkova Yu.N., Goryachev S.V. Anomalii razvitiya nizhney poloy veny i ee pritokov. Luchevaya diagnostika i klinicheskoe znachenie. [Congenital abnormalities of the inferior vena cava and its tributaries: their radiological diagnosis and clinical significance]. *Almanah klinicheskoy meditsiny* 2015; 43:72–81. doi: 10.18786/2072-0505-2015-43-72-81
7. Lopatkin N.A., Pugachev A.G., Apolihin O.I. Urologiya. [Urology]. M: «GEOTAR-MED». 2002. 519 p.
10. Alyaev Yu.G., Glybochko P.V., Pushkar D.Yu. Urologiya. Rossiyskie klinicheskie rekomendatsii. M.: «GEOTAR-Media» 2016. 496 p.
12. Pyitel A.Ya., Pyitel Yu.A. Rentgendiagnostika urologicheskikh zabolevaniy (rentgendiagnostika v urologii). [X-ray diagnostics of urological diseases (X-ray diagnostics in urology)]. M.: «Meditsina». 1966. 479 p.





Обновленная версия Uro.TV работает не только на компьютерах и ноутбуках, но также на мобильных устройствах, включая iPhone и iPad!

# Долгосрочные результаты применения синтетических сетчатых материалов при недержании мочи и пролапсе тазовых органов у женщин

**О.Б. Лоран, А.В. Серегин, З.А. Довлатов**

ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования»  
(ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России), кафедра урологии и хирургической андрологии, г. Москва

## Сведения об авторах:

Лоран О.Б. – д.м.н., профессор, академик РАН, Заслуженный деятель науки РФ, заведующий кафедрой урологии и хирургической андрологии ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, e-mail: olegloran@gmail.com

Loran O.B. – Dr. Sc., Professor, Academician of the RAS, Honored Scientist, Head of the Department of Urology and Surgical Andrology of Russian Medical Academy of Continuous Professional Education of the Ministry of Health of Russia, e-mail: olegloran@gmail.com

Серегин А.В. – д.м.н., профессор, Заслуженный врач РФ, профессор кафедры урологии и хирургической андрологии ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, e-mail: av\_seregin@mail.ru  
Seregin A.V. – Dr. Sc., Professor, Honored Doctor of the Russian, Professor of the Department of Urology and Surgical Andrology of Russian Medical Academy of Continuous Professional Education of the Ministry of Health of Russia, e-mail: av\_seregin@mail.ru

Довлатов З. Асаф Оглы – к.м.н., ассистент кафедры урологии и хирургической андрологии ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, e-mail: dovlatov80@mail.ru

Dovlatov Z. Asaf Ogly – PhD, assistant of the Department of Urology and Surgical Andrology of the Russian Medical Academy of Continuous Professional Education of the Ministry of Health of Russia, e-mail: dovlatov80@mail.ru

**Н**едержание мочи (НМ) и пролапс тазовых органов (ПТО) в силу их широкой распространенности и существенного влияния на качество жизни женщин приобрели характер важных медико-социальных проблем. По данным большинства исследований, частота НМ в женской популяции составляет 25–45% [1,2]. Эпидемиологическая ситуация по ПТО имеет такой же характер, что и по НМ. Так частота ПТО различных стадий и типов среди женщин составляет от 2,9% до 80,0% в зависимости от подхода к идентификации заболевания и характера популяционной выборки [3,4].

Слингвая уретропексия с использованием синтетических лент считается «золотым стандартом» оперативного лечения НМ и в мире проведено сотни тысяч таких операций [5]. Однако ряд аспектов все еще остается малоизученным. Отдаленные результаты полноценно исследованы только при использовании позадилонной методики [6]. Мало работ посвящено изучению долгосрочных результатов применения трансобтураторных техник [7]. Еще недостаточно изучены долгосрочные и среднесрочные резуль-

таты мини-слинговых систем [8]. Кроме того, практически отсутствуют работы, в которых проведено сравнение результатов различных вариантов слинговых операций, выполненных на базе одного центра с большим хирургическим опытом применения таких технологий, в отдаленном периоде.

Синтетические протезы занимают ведущее место среди методов лечения ПТО и их использование даже при выраженной степени данного заболевания позволяет снизить риск рецидива в 3–3,5 раза [9]. Тем не менее, ассоциированные с протезами осложнения остаются нерешенной и сложной проблемой, по поводу которой продолжают дискуссии вплоть до отказа от использования данных устройств. Однако в работах последних лет отмечено, что такие осложнения не связаны с особенностями характеристик синтетических материалов, а обусловлены погрешностями техники выполнения операции вследствие низкой квалификации и малого опыта специалистов [10]. Поэтому востребованным является поиск различных путей оптимизации использования сетчатых имплантов в лечении ПТО. Кроме того, подавляющее большинство

опубликованных исследований по использованию сетчатых протезов ограничены краткосрочными наблюдениями (до 12 месяцев), поэтому оценку долгосрочных их результатов также следует считать малоизученным аспектом [11].

Таким образом, все вышеуказанные факторы определяют актуальность настоящего исследования, направленного на изучение долгосрочных результатов применения современных синтетических материалов в лечении НМ и ПТО у женщин на базе одного центра.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Оперативное лечение женщин с НМ и ПТО с использованием синтетических сетчатых материалов проведено с 2004 по 2014 гг. в городской клинической больнице им. С.П. Боткина г. Москвы (клиническая база кафедры урологии и хирургической андрологии ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России).

Лечение по поводу НМ проведено у 698 женщин в возрасте 42–68 лет (медиана – 54 года). Для коррекции НМ применены 4 варианта техники установления свободной синтетической петли:

- позадилоная техника TVT с использованием slingа «TVT» («Gynecare», США);
- трансобтураторная техника TVT-O («изнутри-кнаружи») с использованием slingа «TVT-O» («Gynecare», США);
- трансобтураторная техника TOT («снаружи-внутри») с использованием slingа «Monarc» («AMS», США);
- мини-слинговая система с использованием slingа «TVT-Secur» («Gynecare», США).

Сроки послеоперационного наблюдения пациенток составили 6-139 мес. (медиана – 79 мес.). Результаты операции изучали по трем

временным интервалам: а) краткосрочный (срок наблюдения до 1 года включительно); б) среднесрочный (срок от 1 года до 5 лет включительно); в) долгосрочный (срок более 5 лет). Распределение числа (n) пациенток в зависимости от техники операции и сроков наблюдения показано на рисунке 1.

Лечение по поводу ПТО выполнено у 376 женщин 43–76 лет (медиана – 64 года). Коррекцию ПТО проводили с использованием систем «Prolift» и «Prolift+M» («Gynecare», США) в различных вариантах: total, anterior и posterior. Сроки послеоперационного наблюдения составили 6-146 мес. (медиана – 72 мес.). Оценку

результатов лечения проводили по тем же периодам послеоперационного наблюдения: а) краткосрочный (срок до 1 года включительно); б) среднесрочный (срок от 1 года до 5 лет включительно); в) долгосрочный (срок более 5 лет). Распределение пациенток в зависимости от техники операции и сроков наблюдения представлено на рисунке 2.

Кроме того, у части пациенток с ПТО в связи с сопутствующими заболеваниями выполнены сочетанные операции: влагалищная гистерэктомия по поводу доброкачественных заболеваний матки – в 64 (17,0%) случаях, абдоминальная гистерэктомия – в 4 (1,1%), ампутация шейки матки по поводу ее элонгации – в 24 (6,4%), кольпоперинеолеваторопластика – в 32 (8,5%), передняя кольпорафия – в 2 (0,5%), установление синтетической петли по поводу НМ – в 149 (39,6%).

Статистическую обработку результатов выполняли с помощью программы «Statistica v. 17.0». Сравнение трех и более групп пациентов по различным признакам проводили с применением критерия  $\chi^2$ , а при установлении достоверных различий между ними выполняли парное сравнение групп с использованием точного критерия Фишера. Взаимосвязь различных признаков и риска рецидива заболевания после операции оценивали с помощью одно- и многофакторного анализа путем расчета показателя отношения шансов (ОШ) с 95% доверительным интервалом (ДИ). При всех статистических тестах различие между сравниваемыми показателями считали достоверным при  $p < 0,05$ .

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Критерием объективного успеха лечения при НМ считали отсутствие произвольных потерь мочи при двух тестах: кашлевой пробе и 1-часовой Pad-тесте. ■



Рис. 1. Распределение пациенток с НМ в зависимости от техники слинговой операции и сроков послеоперационного наблюдения

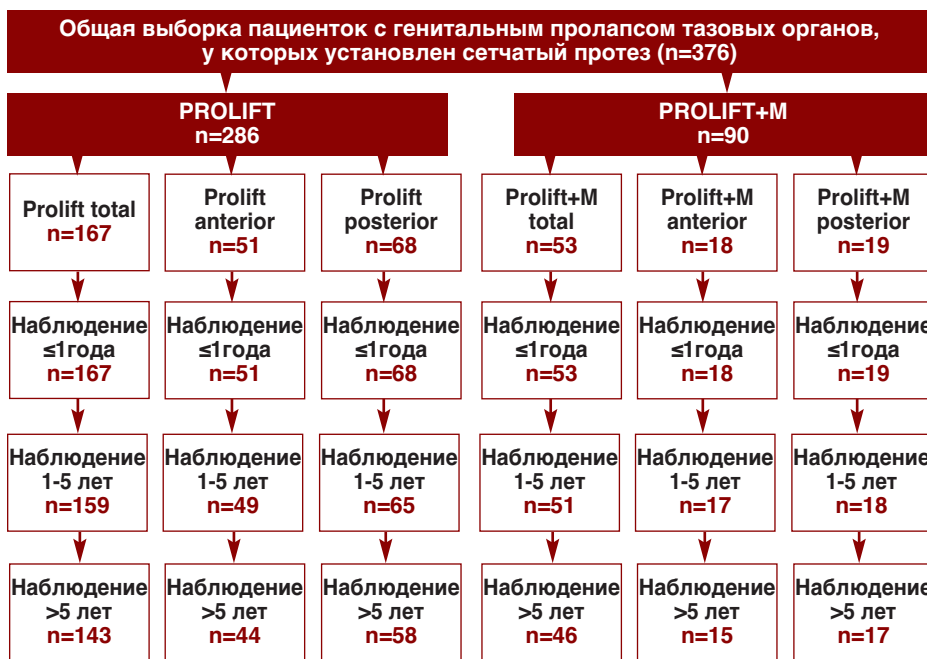


Рис. 2. Распределение пациенток с ПТО в зависимости от типа сетчатого протеза и сроков послеоперационного наблюдения



Результаты лечения НМ представлены в таблице 1.

С учетом отсутствия достоверных различий между вариантами слинговых операций по показателям эффективности лечения оценку прогностической значимости различных предикторов исходов лечения проводили по всей выборке пациентов. В число других предоперационных клиничко-анамнестических параметров в качестве про-

гностического фактора включен один из ключевых уродинамических параметров, влияющих на функцию удержания мочи – максимальное давление закрытия уретры. Данный анализ проводили по долгосрочным результатам лечения и по его итогам статистически значимое влияние на повышение риска рецидива НМ после оперативного лечения оказывает только опыт хирурга (табл. 2).

Данные о характере и частоте поздних послеоперационных осложнений при НМ представлены в таблице 3. Между представленными типами слинговых операций статистически значимых различий как по отдельным видам, так и по общей частоте осложнений не установлено. Процент осложнений рассчитывали от общего числа пациенток, так как учитывались осложнения за весь наблюдаемый период.

Таким образом, наше исследование выявило, что сравниваемые методики слинговых операций при НМ не имеют достоверных различий по показателям эффективности и безопасности лечения при долгосрочных наблюдениях, а успех лечения достоверно зависит только от хирургического опыта. С учетом этого можно утверждать, что выбор варианта свободной синтетической

Таблица 1. Показатели эффективности оперативного лечения НМ

Период послеоперационного наблюдения	n (%) пациенток с объективным успехом лечения				p
	Группа 1 (TVT)	Группа 2 (TVT-O)	Группа 3 (TOT)	Группа 4 (Мини-слинг)	
Краткосрочный	162/167 (97,0%)	344/359 (95,8%)	101/105 (96,2%)	64/67 (95,5%)	>0,05
Среднесрочный	142/154 (92,2%)	299/321 (93,1%)	90/99 (90,9%)	60/65 (92,3%)	>0,05
Долгосрочный	115/132 (87,1%)	232/269 (86,2%)	69/81 (85,2%)	51/60 (85,0%)	>0,05

Таблица 2. Факторы риска рецидива НМ после операции в долгосрочной перспективе

Предикторы и их градации	Однофакторный анализ		p	Многофакторный анализ	p	
	Рецидив НМ, n (%)					
	да	нет	ОШ (95% ДИ) рецидива НМ			
Возраст:	≤60 лет	16 (14,8%)	92 (85,2%)	>0,05	1,11 (0,98–1,20)	>0,05
>60 лет	59 (13,6%)	375 (86,4%)				
ИМТ:	<30 кг/м <sup>2</sup>	13 (15,9%)	69 (84,1%)	>0,05	1,21 (1,09–1,32)	>0,05
≥30 кг/м <sup>2</sup>	62	398 (86,5%)				
Количество родов:	≥2	232/269 (86,2%)	69/81 (85,2%)	>0,05	1,13 (1,02–1,23)	>0,05
Длительность анамнеза:	≥5 лет	45 (14,2%)	273 (85,8%)	>0,05	1,07 (0,95–1,16)	>0,05
<5 лет	30 (13,4%)	194 (86,6%)				
Максимальное давление закрытия уретры:	≤30 см вод. ст.	14 (15,2%)	78 (84,8%)	>0,05	1,14 (1,04–1,26)	>0,05
>30 см вод. ст.	61 (13,6%)	389 (86,4%)				
Опыт хирурга: <200 операций	≥200 операций	35 (22,6%)	120 (77,4%)	<0,05	2,53 (2,27–2,84)	<0,05
		40 (10,3%)	347 (89,7%)			

Таблица 3. Поздние послеоперационные осложнения

Вид осложнения	n (%) осложнений				p
	Группа 1 (TVT)	Группа 2 (TVT-O)	Группа 3 (TOT)	Группа 4 (Мини-слинг)	
Влагалищная эрозия/протрузия сетки	2 (1,2%)	4 (1,1%)	2 (1,9%)	2 (3,0%)	>0,05
Инфравезикальная обструкция, потребовавшая рассечения петли	2 (1,2%)	3 (0,8%)	2 (1,9%)	0	>0,05
Рецидив стрессового НМ	6 (3,6%)	12 (3,3%)	4 (3,8%)	2 (3,0%)	>0,05
Императивное НМ de novo	2 (1,2%)	4 (1,1%)	1 (1,0%)	0	>0,05
Гиперактивный мочевого пузыря de novo	1 (0,6%)	4 (1,1%)	1 (1,0%)	1 (1,5%)	>0,05
Диспареуния	3 (1,8%)	5 (1,4%)	1 (1,0%)	1 (1,5%)	>0,05
Хронический болевой синдром	2 (1,2%)	8 (2,2%)	3 (2,9%)	1 (1,5%)	>0,05
<b>Итого</b>	18 (10,8%)	40 (11,1%)	14 (13,3%)	7 (10,4%)	>0,05

петли для коррекции НМ должен быть осуществлен, прежде всего, на основе опыта (предпочтения) хирурга и стоимости процедуры. Наши данные согласуются с выводами наиболее крупных российских и зарубежных исследований последних лет в этой области [12-18]. К примеру, в недавней отечественной работе по сравнению 7 различных сетчатых имплантов, в числе которых был и слинг российского производства «УроСлинг», при сроке наблюдения 24 месяца получены данные о сопоставимой эффективности и безопасности лечения всех вариантов слинговых систем. Только по экономическому критерию преимущество имело «УроСлинг» в силу его низкой стоимости относительно импортных аналогов [18]. Кроме того, группа авторов после анализа опыта использования синтетических слингов в Российской Федерации, пришла к заключению, что опыт и квалификация специалиста играют основную роль в

достижении высокого уровня эффективности и безопасности лечения НМ у женщин, а рецидив НМ и различные осложнения являются, прежде всего, следствием нарушения техники выполнения данного оперативного вмешательства [19,20]. В исследовании М.Ю. Гвоздева, основанном на результатах 1654 слинговых операций и послеоперационном наблюдении до 10 лет, также единственным достоверным прогностическим фактором успешности лечения НМ признан опыт специалиста и установлено, что с увеличением опыта хирурга на каждые 10 слинговых операций вероятность рецидива НМ снижается примерно на 9% [21].

Успех лечения при ПТО определяли по объективному (анатомическому) критерию – отсутствию пролапса в соответствии с классификацией POP-Q.

Как следует из таблицы 4, за весь период наблюдений среди всех пациентов рецидив ПТО отмечен в

5,3% (20/376) наблюдений. Из них при применении различных вариантов системы «Prolift» рецидив наблюдали у 5,2% (15/286) пациенток, «Prolift+M» – у 5,6% (5/90). По данному показателю между этими двумя системами статистически значимых различий не найдено ( $p>0,05$ ) (табл. 4).

Наши показатели эффективности коррекции ПТО с помощью сетчатых имплантатов соответствуют наиболее высоким значениям данного параметра, полученным в аналогичных исследованиях последних лет. К примеру, по данным систематического обзора В. Feiner и соавт., включавшего 30 исследований с общим количеством 2653 женщины, объективный успех операций с помощью систем «Arogee» и «Prolift» составил 87-95% при медиане послеоперационного наблюдения 26-78 недель [22]. В исследовании D. Kartakar и соавт. при использовании устройства «Arogee» рецидив ПТО отмечен у 4,8% больных, а «Perigee» – у 8,1% при медиане наблюдения 138 и 105 месяцев соответственно [23].

С учетом отсутствия достоверных различий по эффективности между указанными типами сетчатых систем оценка прогностической значимости различных предикторов успеха лечения проведена на общей группе пациентов (табл. 5).

Таблица 4. Показатели эффективности коррекции ПТО

Период послеоперационного наблюдения	n (%) пациенток с объективным успехом лечения						p
	Prolift total	Prolift total + M	Prolift anterior	Prolift anterior +M	Prolift posterior	Prolift posterior +M	
Краткосрочный	163/167 (97,6%)	52/53 (98,1%)	51/51 (100,0%)	18/18 (100,0%)	68/68 (100,0%)	19/19 (100,0%)	>0,05
Среднесрочный	152/159 (95,6%)	49/51 (96,1%)	48/49 (98,0%)	17/17 (100,0%)	63/65 (96,9%)	17/18 (94,4%)	>0,05
Долгосрочный	134/143 (93,7%)	43/46 (93,5%)	41/44 (93,2%)	14/15 (93,3%)	55/58 (94,8%)	16/17 (94,1%)	>0,05

Таблица 5. Факторы риска рецидива пролапса тазовых органов после операции в долгосрочной перспективе

Предикторы их градации		Однофакторный анализ		p	Многофакторный анализ	
		Рецидив ПТО, n (%)			ОШ (95% ДИ) рецидива ПТО	p
		да	нет			
Возраст:	≤60 лет	15 (6,3%)	224 (93,7%)	>0,05	1,06 (0,91–1,18)	>0,05
	>60 лет	5 (6,0%)	79 (94,0%)			
ИМТ:	<30 кг/м <sup>2</sup>	3 (6,4%)	44 (93,6%)	>0,05	1,03 (0,87–1,13)	>0,05
	≥30 кг/м <sup>2</sup>	17 (6,2%)	259 (93,8%)			
Количество родов:	≥2	16 (6,5%)	230 (93,5%)	>0,05	1,27 (1,11–1,41)	>0,05
	1	4 (5,2%)	73 (94,8%)			
Гистерэктомия в анамнезе:	да	9 (6,8%)	124 (93,2%)	>0,05	1,20 (1,07–1,32)	>0,05
	нет	11 (5,8%)	179 (94,2%)			
Операция по поводу ПТО в анамнезе:	да	3 (6,8%)	43 (93,2%)	>0,05	1,08 (0,92–1,21)	>0,05
	нет	17 (5,8%)	260 (94,2%)			
Стадия ПТО:	III-IV	18 (7,1%)	236 (92,9%)	<0,05	2,56 (2,34–2,86)	<0,05
	II	2 (2,9%)	67 (97,1%)			
Опыт хирурга:	<200 операций	11 (8,5%)	118 (91,5%)	<0,05	1,92 (1,67–2,19)	<0,05
	≥200 операций	9 (4,6%)	185 (95,4%)			

Таким образом, наши данные показывают, что только хирургический опыт и стадия ПТО являются независимыми факторами риска рецидива заболевания. Это свидетельствует о том, что негативное влияние других рассмотренных факторов риска на результаты лечения возможно нивелировать за счет совершенствования техники операции по мере увеличения хирургического опыта учреждения в этой области. Такие выводы не противоречат результатам других подобных работ. В систематическом обзоре литературы T.F.M. Vergeldt и соавт. из 29 подвергнутых оценке параметров только стадия ПТО была признана достоверным фактором риска рецидива ПТО [24]. В исследовании S. Mapodoro и соавт. установлено, что III-IV стадия пролапса увеличивает вероятность истинного рецидива ПТО после оперативного лечения в 4,5 раза [25]. Кроме того, в недавнем мета-анализе T. Friedman и соавт., включавшем 25 исследований с общим количеством более 5000 пациенток, III-IV стадия ПТО наряду с авульсией леватора, площадью хиатальной зоны при пробе Вальсальвы и семейным анамнезом заболевания также отнесена к статистически значимым факторам риска неудачи оперативной коррекции ПТО, тогда как индекс массы тела, возраст, роды, запоры/затрудненная дефекация, количество вовлеченных в ПТО отделов таза и предшествующая гистерэктомия не получили такого подтверждения [26]. Что касается роли хирургического опыта, то во многих

работах отмечена взаимосвязь малого опыта и высокой частоты неудачи оперативного вмешательства с использованием сетчатых протезов [10,27,28].

Поздние послеоперационные осложнения за весь отмеченный период наблюдений отмечены у 8,7% (25/286) пациенток при использовании всех вариантов системы «Prolift», у 7,8% (7/90) пациенток – системы «Prolift+M». По этому критерию достоверных различий между указанными системами не установлено ( $p>0,05$ ). Структура поздних послеоперационных осложнений отражена в таблице 6. Так как по общей частоте поздних послеоперационных осложнений статистически значимых различий между системами «Prolift» и «Prolift+M» не было выявлено, сравнение между ними по каждому виду осложнений не проводили.

Полученные показатели частоты поздних послеоперационных осложнений являются относительно низкими в сравнении с литературными данными. Такой результат также можно рассматривать как следствие хирургического опыта. Именно благодаря большому хирургическому опыту, во многом, удалось свести к минимуму вероятность вышеуказанных послеоперационных осложнений. В подтверждение этого тезиса можно привести данные исследования E.C. Kelly и соавт., подтверждающие, что большой опыт имплантации трансвагинальных сетчатых систем (более 14 операций в год) снижает на 41% риск повторных операций в

связи с осложнениями после вмешательства [28].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты нашего исследования подтвердили, что при строгом соблюдении требований к технике установления различных видов синтетических материалов при НМ и ПТО у женщин можно добиться высоких показателей эффективности и безопасности лечения в долгосрочной перспективе. При этом ключевым фактором, влияющим на результаты применения этих малоинвазивных технологий, следует считать хирургический опыт. Поэтому указанный в ряде сообщений возможный высокий риск осложнений, ассоциированный с практикой использования сетчатых имплантов, нельзя напрямую связывать с особенностями техник операций или свойствами синтетических материалов, а обусловлен, главным образом, бесконтрольным и бессистемным применением данных операций недостаточно квалифицированными специалистами. С учетом отмеченных обстоятельств наша позиция совпадает с мнением тех коллег, которые считают крайне необходимыми условиями для обеспечения высоких результатов лечения пациенток с НМ и ПТО наличие соответствующей подготовки специалистов и использование указанных малоинвазивных методик в условиях референс-центров с ежегодным опытом выполнения не менее 50–100 таких операций. ■

Таблица 6. Структура поздних послеоперационных осложнений у женщин с ПТО

Вид осложнения	n (%) осложнений					
	Prolift total	Prolift total + M	Prolift anterior	Prolift anterior +M	Prolift posterior	Prolift posterior + M
Эрозия слизистой влагалища	5 (3,0%)	1 (1,9%)	1 (2,0%)	0	2 (2,9%)	0
Смещение протеза	3 (1,8%)	1 (1,9%)	0	0	0	0
Рецидив стрессового НМ	0	0	0	1 (5,6%)	0	0
Стрессовое НМ de novo	1 (0,6%)	0	0	0	1 (1,5%)	0
Ургентное НМ de novo	2 (1,2%)	0	1 (2,0%)	0	0	0
Гиперактивный мочевой пузырь de novo	2 (1,2%)	0	1 (2,0%)	0	1 (1,5%)	1 (5,3%)
Диспареуния	3 (1,8%)	1 (1,9%)	1 (2,0%)	1 (5,6%)	1 (1,5%)	1 (5,3%)



**Ключевые слова:** недержание мочи, пролапс тазовых органов, синтетическая сетка, слинг, хирургический опыт.

**Key words:** urinary incontinence, pelvic organs prolapse, synthetic mesh, sling, surgical experience.

#### Резюме:

**Актуальность.** Малое число исследований, направленных на изучение долгосрочных результатов применения синтетических сетчатых материалов при недержании мочи (НМ) и пролапсе тазовых органов (ПТО) у женщин, обуславливает актуальность настоящего исследования.

**Материалы и методы.** У 698 женщин с НМ применены 4 варианта слинговых операций: позадилоная техника TVT; трансобтураторная техника TVT-O («изнутри-кнаружи»); трансобтураторная техника TOT («снаружи-внутри»); мини-слинговая система. Сроки послеоперационного наблюдения при НМ составили 6–139 мес. (медиана – 79 мес.). У 376 женщин с ПТО выполнены операции с использованием систем «Prolift» и «Prolift+M». Сроки послеоперационного наблюдения при ПТО составили 6–146 мес. (медиана – 72 мес.). Оценку результатов лечения по каждому заболеванию проводили по следующим срокам послеоперационного наблюдения: краткосрочный (срок до 1 года включительно); среднесрочный (срок от 1 года до 5 лет включительно); долгосрочный (срок более 5 лет). Успех лечения определяли по объективным критериям: при НМ – по отсутствию непроизвольных потерь мочи при кашлевой пробе и одночасовом Pad-тесте; при ПТО – по отсутствию пролапса согласно классификации POP-Q.

**Результаты.** Успех лечения при НМ во всей выборке составил: краткосрочный – 96,1% (671/698); среднесрочный – 93,1% (591/635); долгосрочный – 86,2% (467/642). Достоверных различий между вариантами слинговых операций по показателям эффективности лечения по всем срокам наблюдений не выявлено. Из прогностических факторов только опыт хирурга оказывает достоверное влияние на повышение риска рецидива НМ после операции (отношение шансов (ОШ) – 2,53 с 95% доверительным интервалом (ДИ) 2,27–2,84). Успех лечения при ПТО во всей выборке составил: краткосрочный – 98,7% (371/376); среднесрочный – 96,4% (346/359); долгосрочный – 93,8% (303/323). По данному показателю между системами для коррекции ПТО статистически значимых различий не найдено. Хирургический опыт (ОШ – 1,92 с 95% ДИ 1,67–2,19) и стадия ПТО (ОШ – 2,56 с 95% ДИ 2,34–2,86) признаны независимыми факторами риска рецидива заболевания.

**Заключение.** Использование современных синтетических материалов при НМ и ПТО у женщин позволяет добиться высоких показателей эффективности и безопасности лечения в долгосрочной перспективе. Ключевым фактором, влияющим на результаты применения этих малоинвазивных технологий, является хирургический опыт.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

#### Summary:

#### Long-term results of application of synthetic mesh implants for treating urinary incontinence and pelvic organ prolapse in women

Loran O.B., Seregin A.V., Dovlatov Z.A.

**Relevance.** A small number of studies on long-term results of application of synthetic mesh implants for treating urinary incontinence (UI) and pelvic organ prolapse (POP) in women accounts for the rationale for this study.

**Materials and methods.** For treating 698 women with UI, four variations of sling surgery were used: retropubic tension-free vaginal tape (TVT); TVT procedure with the inside-out transobturator approach (TVT-O); transobturator tape technique (TOT) and the mini-sling system. After the surgery, the patients were monitored during 6 to 139 months (median – 79 months). 376 women with POP underwent surgery using the “Prolift” and “Prolift+M” systems. After the surgery, the patients were monitored during 6 to 146 months (median – 72 months). The results of treatment were evaluated in the following periods after the surgery: short-term (up to 1 year), middle-term (from 1 year to 5 years) and the long-term (more than 5 years). The success of treatment was defined according to the unbiased criteria: in patients with UI, the absence of involuntary cough-related loss of urine and 1-hour pad test were considered; in patients with POP, the absence of prolapse, according to the POP-Q classification, was considered.

**Results.** The success rates of UI treatment are the following: short-term – 96.1% (671/698), middle-term – 93.1% (591/635), long-term – 86.2% (467/642). No significant differences between the variations of sling surgeries were observed in all periods of monitoring after the surgery, as seen from their effectiveness. Only the surgeon’s experience significantly affects the risk of the relapse (odds ratio (OR) – 2.53, with confidence interval (CI) = 95% 2.27–2.84). The success rates of POP treatment are the following: short-term – 98.7% (371/376), middle-term – 96.4% (346/359), long-term – 93.8% (303/323). No statistically significant changes between the systems of POP correction were revealed. Surgeon’s experience (OR – 1.92 with CI=95% 1.67–2.19) and POP stage (OR – 2.56 with CI 2.34–2.86) were found to be independent factors of relapse of the disease

**Conclusion.** The use of modern synthetic implants for the management of UI and POP in women helps to achieve highly effective and safe treatment in the long term. The key factor affecting the outcomes of these low-invasive techniques is the surgical experience.

Authors declare lack of the possible conflicts of interests.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Kogan MI, Zachoval R, Ozyurt C, Schäfer T, Christensen N. Epidemiology and impact of urinary incontinence, overactive bladder, and other lower urinary tract symptoms: results of the EPIC survey in Russia, Czech Republic, and Turkey. *Curr Med Res Opin* 2014;30(10):2119–30. doi: 10.1185/03007995.2014.934794.
2. Dieter AA, Wilkins MF, Wu JM. Epidemiological trends and future care needs for pelvic floor disorders. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2015;27(5):380–4. doi: 10.1097/GCO.0000000000000200.
3. Wu JM, Vaughan CP, Goode PS, Redden DT, Burgio KL, Richter HE, et al. Prevalence and trends of symptomatic pelvic floor disorders in U.S. women. *Obstet Gynecol* 2014;123(1):141–8. doi: 10.1097/AOG.0000000000000057.
4. Cooper J, Annappa M, Dracocardos D, Cooper W, Muller S, Mallen C. Prevalence of genital prolapse symptoms in primary care: a cross-sectional survey.

- Int Urogynecol J* 2015;26(4):505-10. doi: 10.1007/s00192-014-2556-x.
5. Schimpf MO, Rahn DD, Wheeler TL, Patel M, White AB, Orejuela FJ, et al. Sling surgery for stress urinary incontinence in women: a systematic review and meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol* 2014;211(1):71.e1-71.e27. doi: 10.1016/j.ajog.2014.01.030.
6. Ford AA, Rogerson L, Cody JD, Aluko P, Ogah JA. Mid-urethral sling operations for stress urinary incontinence in women. *Cochrane Database Syst Rev* 2017;7:CD006375. doi: 10.1002/14651858.CD006375.pub4.
7. Tommaselli GA, Di Carlo C, Formisano C, Fabozzi A, Nappi C. Medium-term and long-term outcomes following placement of midurethral slings for stress urinary incontinence: a systematic review and metaanalysis. *Int Urogynecol J* 2015;26(9):1253-68. doi: 10.1007/s00192-015-2645-5.
8. Burkhard FC, Bosch JLHR, Cruz F, Lemack GE, Nambiar AK, Thiruchelvan N, et al. *EAU Guidelines on Urinary Incontinence in Adults*. 2017 [Электронный ресурс]. URL: [http://uroweb.org/wp-content/uploads/14-Urinary-Incontinence\\_2017\\_web.pdf](http://uroweb.org/wp-content/uploads/14-Urinary-Incontinence_2017_web.pdf).
9. Maher C, Feiner B, Baessler K, Christmann-Schmid C, Haya N, Marjoribanks J. Transvaginal mesh or grafts compared with native tissue repair for vaginal prolapsed. *Cochrane Database Syst Rev* 2016;2:CD012079. doi: 10.1002/14651858.CD012079.
10. Шкарупа Д.Д. Недержание мочи и опущение тазовых органов у женщин. М.: МЕДпресс-информ, 2015. 48 с.
11. Gaines N, Gupta P, Sirls LT. Pelvic prolapse repair in the era of Mesh. *Curr Urol Rep* 2016;17(3):20. doi: 10.1007/s11934-016-0580-8.
12. Novara G, Artibani W, Barber MD, Chapple CR, Costantini E, Ficarra V, et al. Updated systematic review and meta-analysis of the comparative data on colposuspensions, pubovaginal slings, and midurethral tapes in the surgical treatment of female stress urinary incontinence. *Eur Urol* 2010;58(2):218-38. doi: 10.1016/j.eururo.2010.04.022.
13. Касян Г.Р., Гвоздев М.Ю., Годунов Б.Н., Прокопович М.А., Пушкарь Д.Ю. Анализ результатов лечения недержания мочи у женщин с использованием свободной субуретральной синтетической петли: опыт 1000 операций. *Урология* 2013;(4):5-11.
14. Madhuvrata P, Riad M, Ammembal MK, Agur W, Abdel-Fattah M. Systematic review and meta-analysis of "inside-out" versus "outside-in" transobturators tapes in management of stress urinary incontinence in women. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2012;162(1):1-10.
15. Sun X, Yang Q, Sun F, Shi Q. Comparison between the retropubic and transobturators approaches in the treatment of female stress urinary incontinence: a systematic review and meta-analysis of effectiveness and complications. *Int Braz J Urol* 2015;41(2):220-9. doi: 10.1590/S1677-5538.IBJU.2015.02.06.
16. Zyczkowski M, Nowakowski K, Kuczmik W, Urbanek T, Kaletka Z, Bryniarski P, et al. Tension-free vaginal tape, transobturators tape, and own modification of transobturators tape in the treatment of female stress urinary incontinence: comparative analysis. *Biomed Res Int* 2014;2014:347856. doi: 10.1155/2014/347856.
17. Mostafa A, Lim CP, Hopper L, Madhuvrata P, Abdel-Fattah M. Single-incision mini-slugs versus standard midurethral slugs in surgical management of female stress urinary incontinence: an updated systematic review and meta-analysis of effectiveness and complications. *Eur Urol* 2014;65(2):402-427. doi: 10.1016/j.eururo.2013.08.032.
18. Качмазов А.А., Ромих В.В. Сравнительное исследование результатов лечения недержания мочи у женщин с применением сетчатых имплантов. *Экспериментальная и клиническая урология* 2013;(2):122-127.
19. Гвоздев М.Ю., Пушкарь Д.Ю. Петлевые операции в лечении недержания мочи в РФ. *Урология* 2017;(4):97-101. doi: <https://dx.doi.org/10.18565/urol.2017.4.97-101>.
20. Гвоздев М.Ю., Попов А.А., Беженарь В.Ф., Комличенко Э.В., Каппушева Л.М., Чернышев И.В. и др. Свободная синтетическая петля: предварительный анализ российского опыта 2002-2012 гг. *Экспериментальная и клиническая урология* 2012;(4):29-37.
21. Гвоздев М.Ю. Оперативное лечение недержания мочи у женщин с использованием синтетических материалов: автореф. дис. ... д-ра мед. наук: М., 2015. 38 с. URL: <http://medical-diss.com/medicina/operativnoe-lechenie-nederzhaniya-mochi-u-zhenschin-s-ispolzovaniem-sinteticheskikh-materialov>
22. Feiner B, Jelovsek JE, Maher C. Efficacy and safety of transvaginal mesh kits in the treatment of prolapse of the vaginal apex: a systematic review. *BJOG* 2009;116(1):15-24. doi: 10.1111/j.1471-0528.2008.02023.x.
23. Karmakar D, Hayward L, Smallldridge J, Lin S. Vaginal mesh for prolapse: a long-term prospective study of 218 mesh kits from a single centre. *Int Urogynecol J* 2015;26(8):1161-70. doi: 10.1007/s00192-015-2658-0.
24. Vergeldt TF, Weemhoff M, Int'Hout J, Kluivers KB. Risk factors for pelvic organ prolapse and its recurrence: a systematic review. *Int Urogynecol J* 2015;26(11):1559-73. doi: 10.1007/s00192-015-2695-8.
25. Manodoro S, Frigerio M, Cola A, Spelzini F, Milani R. Risk factors for recurrence after hysterectomy plus native-tissue repair as primary treatment for genital prolapsed. *Int Urogynecol J* 2018;29(1):145-151. doi: 10.1007/s00192-017-3448-7.
26. Friedman T, Esllick GD, Dietz HP. Risk factors for prolapse recurrence: systematic review and meta-analysis. *Int Urogynecol J* 2018;29(1):13-21. doi: 10.1007/s00192-017-3475-4.
27. Eilber KS, Alperin M, Khan A, Wu N, Pashos CL, Clemens JQ, et al. The role of the surgeon on outcomes of vaginal prolapse surgery with Mesh. *Female Pelvic Med Reconstr Surg* 2017;23(5):293-296. doi: 10.1097/SPV.0000000000000395.
28. Kelly EC, Winick-Ng J, Welk B. Surgeon experience and complications of transvaginal prolapse Mesh. *Obstet Gynecol* 2016;128(1):65-72. doi: 10.1097/AOG.0000000000001450.

## REFERENCES (10, 13, 18-21)

10. Shkarupa D.D. Nederzhanie mochi i opuschenie tazovyih organov u zhenschin. [Urinary incontinence and omission of pelvic organs in women]. М.: МЕДпресс-информ, 2015. 48 p. (In Russian).
13. Kasyan G.R., Gvozdev M.Yu., Godunov B.N., Prokopovich M.A., Pushkar D.Yu. Analiz rezultatov lecheniya nederzhaniya mochi u zhenschin s ispolzovaniem svobodnoy suburetralnoy sinteticheskoy petli: opyt 1000 operatsiy. [Analysis of the results of treatment of urinary incontinence in women using the free suburethral synthetic sling: the experience of 1000 operation]. *Urologiya* 2013;(4):5-11. (In Russian).
18. Kachmazov A.A., Romih V.V. Sravnitelnoe issledovanie rezultatov lecheniya nederzhaniya mochi u zhenschin s primeneniem setchatyih implantov. [Comparative study of the treatment results using mesh prosthesis in women with urinary incontinence]. *Ekspierimentalnaya i klinicheskaya urologiya* 2013;(2):122-127. (In Russian).
19. Gvozdev M.Yu., Pushkar D.Yu. Petlevyie operatsii v lechenii nederzhaniya mochi v RF. [Sling procedures to treat urinary incontinence in the Russian Federation]. *Urologiya* 2017;(4):97-101. doi: <https://dx.doi.org/10.18565/urol.2017.4.97-101>. (In Russian).
20. Gvozdev M.Yu., Popov A.A., Bezhenar V.F., Komlichenko E.V., Kappusheva L.M., Chernyishev I.V. i dr. Svobodnaya sinteticheskaya petlya: predvaritelnyy analiz rossiyskogo opyita 2002-2012 gg. [Tension-free-tape. Preliminary analysis of Russian experience 2002-2012]. *Ekspierimentalnaya i klinicheskaya urologiya* 2012;(4):29-37. (In Russian).
21. Gvozdev M.Yu. Operativnoe lechenie nederzhaniya mochi u zhenschin s ispolzovaniem sinteticheskikh materialov [Surgical treatment of urinary incontinence in women using synthetic materials]: Dr. Med. Sci [thesis]: М., 2015. 38 p. URL: <http://medical-diss.com/medicina/operativnoe-lechenie-nederzhaniya-mochi-u-zhenschin-s-ispolzovaniem-sinteticheskikh-materialov>. (In Russian).

# Роль коллагенопатий в развитии пролапса гениталий и недержания мочи у женщин

Д.А. Вишнеvский<sup>1</sup>, Г.Р. Касян<sup>1</sup>, Л.В. Акуленко<sup>2</sup>, Шарова Е.И.<sup>3</sup>, Тупикина Н.В.<sup>1</sup>, Пушкарь Д.Ю.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Кафедра урологии (зав. – член-корр. РАН, проф. Д. Ю. Пушкарь) ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А. И. Евдокимова» МЗ РФ, Москва, Россия

<sup>2</sup> Кафедра медицинской генетики (зав. – проф. Л.В. Акуленко) ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А. И. Евдокимова» МЗ РФ, Москва, Россия

<sup>3</sup> Федеральное государственное бюджетное учреждение «Федеральный научно-клинический центр физико-химической медицины Федерального медико-биологического агентства» (ФГБУ ФНКЦ ФХМ ФМБА России)

## Сведения об авторах:

Вишнеvский Д.А. – уролог, аспирант кафедры урологии МГМСУ им. А.И. Евдокимова МЗ РФ, e-mail: Dimonvishnevskii050590@yandex.ru

Vishnevsky D.A. – Urologist, post-graduate student of the Department of Urology, Moscow State Medical University. A.I. Evdokimova MZ RF, e-mail: Dimonvishnevskii050590@yandex.ru

Касян Г.Р. – д.м.н., руководитель лаборатории уродинамики и сексуальных дисфункций, профессор кафедры урологии МГМСУ им. А.И. Евдокимова МЗ РФ, e-mail: g.kasyan@gmail.com

Kasyan G.R. – Dr.Sc., head of the laboratory of urodynamics and sexual dysfunctions, Professor of the Department of Urology, Moscow State Medical University. A.I. Evdokimova MH RF, e-mail: g.kasyan@gmail.com

Акуленко Л.В. – д.м.н., профессор, зав. кафедрой медицинской генетики ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А. И. Евдокимова» МЗ РФ, e-mail: acular@list.ru

Akulenko L.V. – Dr.Sc., professor, head. Department of Medical Genetics, FGBOU VO "Moscow State Medical Stomatological University. AI Evdokimova "MH RF, e-mail: acular@list.ru

Шарова Е.И. – м.н.с. лаборатории постгеномных исследований в биологии ФГБУ ФНКЦ ФХМ ФМБА России

Sharova E.I. – MSc laboratory of postgenomic research in biology of FGBU FNKT FKHm of FMBA of Russia

Тупикина Н.В. – к.м.н., старший лаборант кафедры урологии МГМСУ им. А.И. Евдокимова МЗ РФ, e-mail: tatatu@yandex.ru

Tupikina N.V. – PhD, senior laboratory assistant of the Department of Urology, Moscow State Medical University. A.I. Evdokimova MZ RF, e-mail: tatatu@yandex.ru

Пушкарь Д.Ю. – член-корр. РАН, профессор, зав. каф. урологии МГМСУ им. А.И. Евдокимова МЗ РФ, Заслуженный врач РФ, Заслуженный деятель науки РФ, e-mail: pushkardm@mail.ru

Pushkar D.Yu. – Corresponding member. RAS, Professor, Head of Department. cafe. urology MGMSU them. A.I. Evdokimova MZ RF, Honored Doctor of the Russian Federation, Honored Worker of Science of the Russian Federation, e-mail: pushkardm@mail.ru

**П**ролапс тазовых органов (ПТО) и недержание мочи при напряжении (НМ) являются распространенными патологиями у женщин. В России ПТО составляет до 39% от всей гинекологической патологии [1]. Также около 38,6% российских женщин отмечают симптомы непроизвольного выделения мочи [2]. Таким образом, столь широкая распространенность данных патологий представляет собой не только медицинскую, но и социальную проблему.

Однако единого мнения об этиологии и патогенезе ПТО и НМ на сегодняшний день не существует. Считается, что ПТО и НМ являются патологией многофакторной природы, развитие которой происходит в результате генетической предрасположенности, реализующейся в определенных условиях внешней среды [3].

К факторам внешней среды относятся: травматичные и длитель-

ные роды, эстроген-дефицитные состояния, заболевания, сопровождающиеся повышением внутрибрюшного давления (бронхит, бронхиальная астма, запоры и др.), нарушение процессов микроциркуляции крови и лимфы в малом тазу, ожирение, малоподвижный образ жизни [4,5].

В мировой литературе описано большое количество семейных случаев ПТО и НМ, что дало основание предполагать генетическую предрасположенность к данным состояниям [6]. Существует мнение, что ПТО и НМ обусловлены генетически детерминированными изменениями соединительной ткани. Поэтому главная роль в поиске генетической предрасположенности отводится генетическим факторам, обуславливающим патологию соединительной ткани. Как известно, при ПТО и НМ имеют значение коллагеновые белки, которые входят в состав связок, поддерживающих органы тазового дна в нормальном по-

ложении. Таковыми являются коллагеновые белки I и III типов [7].

Рассматривая ПТО и НМ как следствие дисплазии соединительной ткани, мы объединили эти две патологии в одну нозологию – дисфункция тазового дна (ДТД).

В формировании генетической предрасположенности к ДТД играет роль полиморфизм rs1800255 в гене COL3A1, которая остается неясной. Так К.В. Kluivers и соавт., исследуя ассоциацию данного полиморфизма с ПТО, выявили наличие взаимосвязи между вышеуказанной патологией и носительством полиморфизма rs1800255 в гене COL3A1 [8]. Похожие результаты были получены и Н.У. Chen и соавт. [9]. Однако в исследовании, проведенном S.L. Lince и соавт. на большом материале (354 женщины с ПТО), ассоциация данного гомозиготного полиморфизма с ДТД не была выявлена [10].

Предварительное исследование на кафедре урологии МГМСУ



на небольшой выборке женщин (52 женщины – группа исследования и 21 женщина – группа контроля) выявило корреляцию между полиморфизмом rs1800255 в гене *COL3A1* и ДТД, что стало основанием для продолжения исследования на более значительной выборке пациенток [11].

Данные по исследованию полиморфизма rs 1800012 гена *COL1A1* также являются весьма противоречивым. Так, мета-анализ, проведенный R.M. Ward и соавт., не подтвердил связи данного полиморфизма с ПТО [12]. Однако исследования H.J. Cho и соавт. все же не позволяют исключить наличие такой взаимосвязи [13].

Указанные противоречия в данных разных авторов относительно ассоциации полиморфизмов rs1800255 и rs 1800012 с развитием ДТД побудило нас к проведению настоящего исследования.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В исследовании участвовали 250 женщин, которые с января по сентябрь 2017 года проходили лечение в урологических отделениях клиники урологии МГМСУ.

В группу исследования были включены 150 пациенток с верифицированным диагнозом ПТО и (или) НМ. Из них 34 пациентки страдали ПТО, 53 пациентки – НМ и 63 пациентки – ПТО и НМ. Все пациентки находились в возрасте от 40 до 70 лет (средний возраст  $65 \pm 2$  года).

В группу контроля были включены пациентки без дисфункции тазового дна, находившиеся в урологической клинике в связи с другими заболеваниями (мочекаменная болезнь, острый пиелонефрит, цистит и др.). Пациентки контрольной группы были подобраны методом «случай-контроль» к пациенткам исследуемой группы в соответствии с возрастом. Средний возраст пациенток контрольной группы составил  $64,9 \pm 2$  года.

Пациентки обеих групп имели один или несколько внешне-средо-

вых факторов риска, например, двое или более родов через естественные родовые пути, травматические роды, роды плодом более 4000 г., чрезмерная физическая активность, заболевания, сопровождающиеся увеличением абдоминального давления (бронхиальная астма, хронический бронхит, хронический запор), наличие операций на органах малого таза.

Критериями исключения пациенток из обеих групп являлись наследственные синдромы Марфана и Элерса–Данлоса.

Все 250 пациенток дали письменное согласие на участие в исследовании.

Перед проведением исследования нами было получено одобрение университетского этического комитета (протокол № 05-17).

В качестве биологического материала для генотипирования у всех участниц исследования собиралась слюна в стерильную пластиковую пробирку. Перед сдачей биологических образцов слюны все пациентки воздерживались от приема пищи, жидкости, курения не менее 1 часа. Непосредственно перед сдачей слюны пациентки жевали слизистую щеки в течение 5-10 секунд, затем собирали 3-4 мл слюны в стерильную пробирку. Пробирки нумеровались и замораживались до последующей транспортировки в лабораторию.

## ЛАБОРАТОРНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

Реализация дизайна праймеров и генотипирование пациенток исследуемой и контрольной групп проводилось в молекулярно-генетической лаборатории ФГБУ ФНКЦ ФХМ ФМБА России с использованием он-лайн системы Primer-BLAST и метода секвенирования по Сэнгеру соответственно [14].

Полиморфизм rs1800255 в гене *COL3A1* является локальной мутацией в последовательности ДНК – замещением гуанина (G) на аденин

(A). Для изучения данного полиморфизма были созданы два праймера – на ~200-350 bp выше по положению и ~200-350 bp ниже необходимого положения для амплификации фрагмента 400-700 bp. Специфичность праймеров подтверждена ПЦР с последующим электрофорезом в агарозном геле. Последовательность продукта секвенирования ПЦР выполнена на ABI 3730XL (Life Technologies) с одного конца, по одной реакции шаблоном по ABI. Конечными праймерами являлись *f*TAGTTCCCACCCAGCTGTTTC и *r*ACCTTGTCAACCCTTTGGACC.

Полиморфизм rs1800012 в гене *COL1A1* также является локальной мутацией в последовательности ДНК – замещением гуанина (G) на тимин (T). Для генотипирования по Сэнгеру на этот маркер была подобрана следующая пара праймеров: прямой праймер *Col1A1f1* AAGACCCGGGTATTGCTGG и обратный праймер *Col1A1r1* ACTCCAACCTCAGCCCATTG. Проверка специфичности показала, что пара неплоха и неспецифичных коротких продуктов не ожидается.

## СТАТИСТИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ

Данные генотипирования были подвергнуты статистической обработке при помощи программы PASW Statistics 22.

Описательные статистики представлялись в виде среднего и стандартного отклонения, медианы и 25-го и 75-го перцентилей, минимального и максимального значений в выборке для количественных переменных, а также частот встречаемости и долей в выборке для качественных переменных.

Для сравнения количественных данных в двух несвязанных между собой выборках применялся U-критерий Манна-Уитни. Для сравнения номинальных переменных в двух несвязанных совокупностях использовался точный критерий Фишера. Уровень значимости (*p*) принимали равным 0,05 во всех сравнениях.

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В исследовании приняло участие 250 пациенток, проходивших лечение в клинике урологии МГМСУ. 150 пациенток, имеющие ПТО и/или НМ, вошли в группу исследования. Эти пациентки в возрасте от 40 до 70 лет (средний возраст  $65 \pm 2$  года) имели как минимум один внешний фактор риска (двое или более родов через естественные родовые пути, травматические роды, роды плодом более 4000 г., чрезмерная физическая активность, заболевания, сопровождающиеся увеличением абдоминального давления (бронхиальная астма, хронический бронхит, хронический запор), наличие операций на органах малого таза).

В группу контроля вошли 100 пациенток без дисфункции тазового дна в возрасте от 40 до 70 лет (средний возраст  $64,9 \pm 2$  года). Эти пациентки имели те же внешние факторы риска что и пациентки группы исследования.

Распределение внешних факторов риска в группах отражено в таблице 1.

Все генетические варианты, изученные в рамках настоящей работы, находились в состоянии равновесия по Харди – Вайнбергу.

Результаты генотипирования для полиморфизма rs 1800255 в гене COL3A1 отражены в таблице 2, а результаты генотипирования полиморфизма rs1800012 – в таблице 3.

Данные генотипирования бы-

ли подвергнуты статистическому анализу. Статистический анализ не выявил различий между группой исследования и группой контроля.

Таким образом, проведенное исследование не подтверждает ассоциацию полиморфизмов rs 18000255 в гене COL3A1 и rs180002 в гене COL1A1 с дисфункцией тазового дна.

## ОБСУЖДЕНИЕ И ВЫВОДЫ

Предыдущие работы, посвященные изучению влияния исследуемых в настоящей работе полиморфизмов на дисфункцию тазового дна, не дали однозначного ответа. Так, в работе К.В. Kluivers и соавт. показана ассоциация полиморфизма rs1800255 в гене COL3A1 с ПТО [8]. Такие же результаты были получены в исследовании Н.У. Chen и соавт. [9]. Исследование же S.L. Lince и соавт. на большой выборке ассоциацию полиморфизма rs1800255 в гене COL3A1 не выявило [10].

Предварительное исследование, проведенное на кафедре урологии МГМСУ, на небольшой выборке пациенток, показало, что полиморфизм rs1800255 в гене COL3A1 вероятно является фактором риска развития ДТД у женщин [11].

Роль полиморфизма rs1800012 в гене COL1A1 в предрасположенности к развитию ПТО также не была ясна. Так, мета-анализ, проведенный R.M. Ward и соавт., включавший исследования на бразильской, израильской, итальянской и польской популяциях, не подтвердил связи данного полиморфизма с ПТО [12]. Однако исследования Н.У. Cho и соавт. не позволили нам исключить наличие ассоциации данного полиморфизма с ДТД у женщин [13].

Вероятное объяснение таких различий заключается в том, что эти исследования проводились на разных этнических популяциях и использовались различные методы детекции полиморфизмов.

Настоящее исследование было выполнено с целью выяснения связи ПТО и НМ с носительством

Таблица 1. Распределение внешних факторов риска в группах исследования и контроля

Показатель	Наличие	Группа исследования		Группа контроля	
		Чел.	%	Чел.	%
Ожирение	нет	116	77.3	86	86.0
	есть	34	22.7	14	14.0
Операции на органах малого таза	нет	110	73.3	74	74.0
	есть	40	26.7	26	26.0
Бронхиты, запоры	нет	82	54.7	44	44.0
	есть	68	45.3	56	56.0
Менопауза	нет	35	23.3	29	29.0
	есть	115	76.7	71	71.0
Тяжелая работа	нет	94	62.7	58	58.0
	есть	56	37.3	42	42.0
Роды 2 и более	нет	56	37.3	36	36.0
	есть	94	62.7	64	64.0
Травматичные роды	нет	72	48.0	59	59.0
	есть	78	52.0	41	41.0

Таблица 2. Результаты генотипирования полиморфизма rs1800255 в гене COL3A1

Группа	Генотип		
	GG чел. (%)	GA чел. (%)	AA чел. (%)
Исследования	90 (60)	50 (33,3)	10 (6,7)
Контроля	64 (64)	28 (28,0)	8 (8,0)

Таблица 3. Результаты генотипирования полиморфизма rs1800012 в гене COL1A1

Группа	Генотип		
	CC чел. (%)	CA чел. (%)	AA чел. (%)
Исследования	108 (72,0)	39 (26,0)	3 (2,0)
Контроля	68 (68,0)	31 (31,0)	1 (1,0)

полиморфизмов rs1800255 в гене *COL3A1* и rs1800012 в гене *COL1A1* с помощью генотипирования образцов слюны пациенток исследуемой и контрольной группы методом секвенирования по Сэнгеру. Секвенирование по Сэнгеру в настоящее время является золотым стандартом в генотипировании одиночных

полиморфизмов, поэтому именно этот метод был выбран для проведения данного исследования [14].

Генотипирование пациенток группы исследования (150 человек) и группы контроля (100 человек) и последующий статистический анализ не выявило ассоциацию полиморфизмов rs1800255 в гене

*COL3A1* и rs1800012 в гене *COL1A1* с дисфункцией тазового дна.

Таким образом, полиморфизмы rs1800255 в гене *COL3A1* и rs1800012 в гене *COL1A1* не участвуют в формировании предрасположенности к ПТО и НМ. Дальнейшие исследования этих полиморфизмов не представляются целесообразными. ■

**Ключевые слова:** *недержание мочи, коллагенопатии, пролапс тазовых органов, генотипирование, ассоциации полиморфизмов в генах.*

**Key words:** *urinary incontinence, collagenopathies, pelvic organ prolapse, genotyping, associations of gene polymorphisms.*

### Резюме:

**Введение.** Пролапс тазовых органов (ПТО) и недержание мочи при напряжении (НМ) являются распространенными патологиями у женщин. В России ПТО составляет до 39% от всей гинекологической патологии. Также около 38,6% российских женщин отмечают симптомы непроизвольного выделения мочи. Таким образом, столь широкая распространенность данных патологий представляет собой не только медицинскую, но и социальную проблему. Однако единого мнения об этиологии и патогенезе ПТО и НМ на сегодняшний день не существует.

Существует мнение, что ПТО и НМ обусловлены генетически детерминированными изменениями соединительной ткани. Поэтому главная роль в поиске генетической предрасположенности отводится генетическим факторам, обуславливающим патологию соединительной ткани. Как известно, при ПТО и НМ имеют значение коллагеновые белки, которые входят в состав связок, поддерживающих органы тазового дна в нормальном положении. Таковыми являются коллагеновые белки I и III типов.

**Материалы и методы.** В исследовании приняло участие 250 пациенток, проходивших лечение в клинике урологии МГМСУ. 150 пациенток, имеющие ПТО и/или НМ, вошли в группу исследования. Эти пациентки в возрасте от 40 до 70 лет (средний возраст  $65 \pm 2$  года) имели как минимум один внешний фактор риска.

**Результаты.** Генотипирование пациенток группы исследования (150 человек) и группы контроля (100 человек) и последующий статистический анализ не выявило ассоциацию полиморфизмов rs1800255 в гене *COL3A1* и rs1800012 в гене *COL1A1* с дисфункцией тазового дна.

**Выводы.** Таким образом, полиморфизмы rs1800255 в гене *COL3A1* и rs1800012 в гене *COL1A1* не участвуют в формировании предрасположенности к ПТО и НМ. Дальнейшие исследования этих полиморфизмов не представляются целесообразными.

*Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.*

### Summary:

#### **The role of collagenopathies in the development of genital prolapse and urinary incontinence in women**

*Vishnevskiy D.A., Kasyan G.R., Akulenko L.V., Sharova E.I., Tupikina N.V., Pushkar D.Yu.*

Pelvic organ prolapse (POP) and stress urinary incontinence (SUI) are the widespread pathologies in women. In Russia, POP accounts for up to 39% of all gynecological pathologies. In addition, about 38.6% of Russian women report the symptoms of involuntary urination. Thus, such a widespread occurrence of these pathologies represents not only medical but also a social problem. However, there is no consensus on the etiology and pathogenesis of POP and SUI up to the date.

It is considered that POP and SUI are accounted by the genetically determined changes in the connective tissue. Therefore, the search for the genetic factors causing the pathologies of the connective tissue has the main role in the search for the genetic predisposition. As it is known, collagen proteins, which reside in the ligaments, which support the organs of the pelvic floor in the normal position, play key role in POP and SUI. These are types I and III collagen proteins.

The study included 250 female patients, who received treatment in the urological hospital of the Moscow State University of Medicine and Dentistry. 150 patients with POP and/or SUI were included into the research group. These patients were at the age of 40-70 years (mean age  $65 \pm 2$  years) and had at least of one external risk factor.

Genotyping of patients from the groups of research and control (150 and 100 patients, respectively) and the subsequent statistical analysis have not found any association of rs1800255 polymorphisms in the *COL3A1* gene and rs1800012 polymorphisms in the *COL1A1* gene with pelvic floor dysfunction.

Therefore, rs1800255 polymorphisms in the *COL3A1* gene and rs1800012 polymorphisms in the *COL1A1* gene do not contribute to the susceptibility to POP and SUI. Further research on these polymorphisms does not make sense.

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



## ЛИТЕРАТУРА

- Адамян Л.В., Смольнова Т.Ю., Сидоров В.В. Лазерная доплеровская флоуметрия в изучении состояния микроциркуляторного русла у больных с опухолевыми заболеваниями гениталий. *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии* 2006;(5):34-39.
- Аполихина И.А., Адикян В.М. Эпидемиологические аспекты недержания мочи. *Журнал Российского общества акушеров-гинекологов*. 2005;1:12.
- Акуленко Л.В., Касян Г.Р., Козлова Ю.О., Тупикина Н.В., Вишнеvский Д.А., Пушкарь Д.Ю. Дисфункция тазового дна у женщин в аспекте генетических исследований. *Урология* 2017;(1)76-81
- Lowder JL, Frankman EA, Ghetti C, Burrows LJ, Krohn MA, Moalli P, Zyczynski H. Lower urinary tract symptoms in women with pelvic organ prolapse. *Int Urogynecol J*. 2010;21(6):665-672.
- Krissi H, Halperin R, Koren P, Peled Y. The presence and location of estrogen and progesterone receptors in the human pelvic cardinal ligaments. *Pelviperrineology*. 2010;29:17-19.
- Chiaffarino F, Chatenoud L, Dindelli M, Meschia M, Buonaguidi A., Amicarelli F, et al. Reproductive factors, family history, occupation and risk of urogenital prolapse. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1999;82(1):63-67.
- Lim VF, Khoo JK, Wong V, Moore KH Recent studies of genetic dysfunction in pelvic organ prolapse: the role of collagen defects. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 2014;54(3):198-205.
- Kluivers KB, Dijkstra JR, Hendriks JC, et al. COL3A1 2209 G>A is a predictor of pelvic organ prolapse. *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct* 2009;20(9):1113-1118
- Chen HY, Chung YW, Lin WY et al. Collagen type 3 alpha 1 polymorphism and risk of pelvic organ prolapse. *Int J Gynaecol Obstet* 2008;103(1):55-58
- Lince SL, van Kempen LC, Vierhout ME et al. A systematic review of clinical studies on hereditary factors in pelvic organ prolapse. *Int Urogynecol J* 2012;23(10):1327-1336
- Касян Г.Р., Вишнеvский Д.А., Акуленко Л.В., Козлова Ю.О., Шарова Е.И., Тупикина Н.В., Пушкарь Д.Ю. Ассоциация полиморфизма 1800255 гена COL3A1 с развитием пролапса тазовых органов и недержания мочи у женщин. *Урология* 2017;(6):30-33
- Ward R.M., Velez Edwards D.R., Edwards T., Giri A., Jerome R.N., Wu J.M. Genetic epidemiology of pelvic organ prolapse: a systematic review. *Am J Obstet Gynecol*. 2014;211(4):326-35.
- Cho HJ, Jung HJ, Kim SK, Choi JR, Cho NH, Bai SW Polymorphism of a COL1A1 gene Sp1 binding site in Korean women with pelvic organ prolapse. *Yonsei Med J*. 2009;50(4):564-8. doi: 10.3349/ymj.2009.50.4.564.
- Sanger F; Coulson AR. A rapid method for determining sequences in DNA by primed synthesis with DNA polymerase. *J Mol Biol* 1975;94(3): 441-8.

## REFERENCES (1-3, 11)

- Adamyam L.V., Smol'nova T.YU., Sidorov V.V. Lazernaya dopplerovskaya floumetriya v izuchenii sostoyaniya mikrocirkulyatornogo rusla u bol'nyh s opuholevymi zabolevaniyami genitalij. *Voprosy ginekologii, akusherstva i perinatologii*. 2006;5:34-39.
- Apolihina I.A., Adikyan V.M. EHpidemiologicheskie aspekty nederzhaniya mochi. *ZHurnal Rossijskogo obshchestva akusherov-ginekologov*. 2005;1:12.
- L. V. Akulenko, G. R. Kasyan, YU.O. Kozlova, N. V. Tupikina, D. A. Vishnevskij, D. YU. Pushkar' Disfunkciya tazovogo dna u zhen-shchin v aspekte geneticheskikh issledovaniy. *Urologiya* 2017;(1)76-81
11. Kasyan G.R., Vishnevskij D.A., Akulenko L.V., Kozlova YU.O., SHarova E.I., Tupikina N.V., Pushkar' D.YU. Associaciya polimorfizma 1800255 gena COL3A1 s razvitiem prolapsa tazovyh organov i nederzhaniya mochi u zhenshchin *Urologiya* 2017;(6):30-33

## Уважаемые читатели!

В первом номере журнала в статье  
«Эпидемиологическая оценка факторов риска варикоцеле у подростков»  
в таблице 2 допущена ошибка.

Приносим свои извинения авторам и публикуем исправленную таблицу.

Таблица 2. Факторы риска развития варикоцеле по результатам анализа анкетирования родителей подростков (N=222)

Фактор риска	Отношение шансов (ОШ)	95% ДИ
Использование памперсов более 1 года	2,6	1,4-4,7
Уреаплазмоз у матери ребенка	5,6	1,4-21,5
Уреаплазмоз у отца ребенка	4,2	1,1-17,1
Варикозное расширение вен на ногах у матери ребенка	3,4	1,3-8,9
Употребление алкоголя отцом до рождения ребенка	2,1	1,2-3,6
Сердечно-сосудистые заболевания у отца ребенка	2,9	0,9-9,2

# Интерстициальный цистит: патогенез, диагностика и лечение (часть 2)

**Я.Б. Миркин, А.В. Карапетян**

Международный медицинский центр «УРО-ПРО»

## Сведения об авторах:

Миркин Я.Б. – заведующий отделением урогинекологии и нейроурологии ММЦ «УРО-ПРО», г. Краснодар, [mirkot@yandex.ru](mailto:mirkot@yandex.ru)

Mirkin Ya.B. – the head of the department of urogynecology and neurourology MMC "URO-PRO", Krasnodar, [mirkot@yandex.ru](mailto:mirkot@yandex.ru)

Карапетян А.В. – генеральный директор ММЦ «УРО-ПРО», г. Краснодар, [krasnodar1@upclinic.ru](mailto:krasnodar1@upclinic.ru)

Karapetyan A.V. – General Director of the MMC "URO-PRO", Krasnodar, [krasnodar1@upclinic.ru](mailto:krasnodar1@upclinic.ru)

**М**ультимодальность патогенеза интерстициального цистита/синдрома болезненного мочевого пузыря (ИЦ/СБМП) предполагает, что патологический процесс ИЦ состоит из шести основных факторов:

1. Повреждение или несостоятельность гликозаминогликанового (ГАГ) слоя уротелия;
2. Абактериальное воспаление в интерстиции с активизацией тучных клеток;
3. Сенсibilизация периферической нервной системы с увеличением количество ноцицепторов;
4. Взаимонаведение органов малого таза с развитием нейрогенного воспаления в кишечнике, матке и ее придатках;
5. Миофасциальные болевые синдромы (спастичность) поперечно-полосатых мышц тазового дна и промежности;
6. Централизация боли со снижением болевого порога и развитием стойкого болевого синдрома даже в отсутствие импульсов от пораженного органа.

Диагностика интерстициального цистита/синдрома болезненного мочевого пузыря до сих пор вызывает определенные затруднения, поскольку такие симптомы ИЦ как поллакиурия и urgency присущи также гипер-активному мочевому пузырю, а боль при наполнении мочевого пузыря – бактериальному циститу.

## АСПЕКТЫ ДИАГНОСТИКИ ИНТЕРСТИЦИАЛЬНОГО ЦИСТИТА

В большинстве зарубежных клиник, специализирующихся на нейроурологии, диагностика ИЦ начинается с заполнения опросников, таких как О'Лири, BPIС-SS (Bladder Pain/Interstitial Cystitis-Symptom Score) [1], PUF (Pelvic Pain and Urgency/Frequency Patient Symptom Scale (PUF Scale) [2] и многих других. Абсолютно необходимым представляется заполнение дневника мочеиспускания, особенно в модификации J.J. Windale, с определением степени выраженности позыва на микцию и болевого синдрома (прил. 2) [3,4]. Нельзя отрицать важность инструментальных методов исследования – комплексного уродинамического исследования (КУДИ) и цистоскопии. В соответствии с рекомендациями ESSIC (Европейского общества по изучению интерстициального цистита), базовой опцией для диагностики повреждения ГАГ-слоя уротелия при ИЦ является цистоскопия с гидробуживанием мочевого пузыря, выполняемая под общей анестезией [5]. Методика цистоскопии с гидробуживанием включает следующие этапы: пациент находится в литотомической позиции под спинальной анестезией, емкость с раствором для наполнения мочевого пузыря находится на высоте 80-100 см над уровнем лона пациента. Напол-

нение мочевого пузыря производится дважды, первый раз до максимальной цистометрической емкости, т.е. до прекращения поступления раствора в мочевой пузырь и повторно, до 50% максимальной цистометрической емкости. Экспозиция составляет 1-3 минуты. Визуально определяется наличие гуннеровских поражений (рис. 1) и гломеруляций (рис. 2). Важным представляется выполнение биопсии с последующим патогистологическим исследованием

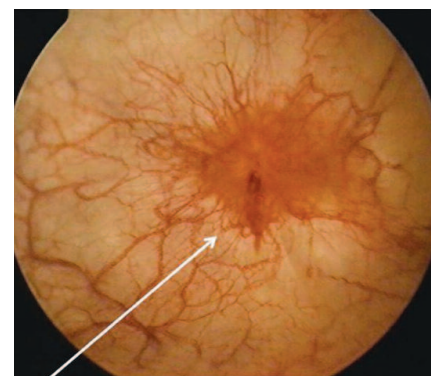


Рис. 1. Гуннеровское поражение мочевого пузыря во время цистоскопии с гидробуживанием

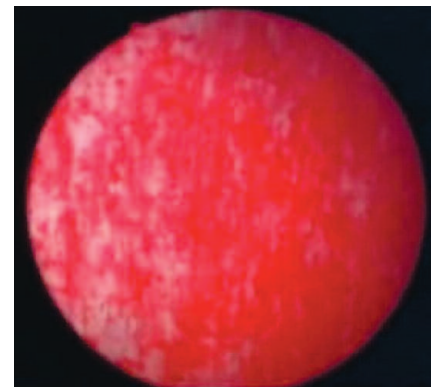


Рис. 2. Гломеруляции мочевого пузыря во время цистоскопии с гидробуживанием

ем (ПГИ). По итогам цистоскопии и результатам ПГИ оценивается соответствие полученных данных критериям диагностики ИЦ (табл. 1). Таким образом, для диагностики первых двух факторов патогенеза ИЦ необходимо выполнение цистоскопии с гидробуживанием и биопсии измененных участков уретера. Роль КУДИ, тестов с ледяной водой и хлоридом калия (KCl) является темой для отдельной публикации, интересующимся этим вопросом мы рекомендуем тематическую статью ученых с Тайваня [6].

С целью диагностики сенсibilизации ноцицепторов мочевого пузыря для внедрения в клиническую практику, на наш взгляд, может быть рекомендовано определение уровня следующих цитокинов в моче: Фактор Некроза Опухолей (ФНО), Фактор Роста Нервов (ФРН), ИЛ-6, Инсулиноподобный Фактор Роста [7-9]. Наиболее хорошо изученными являются ФНО, ФРН, ИЛ-6 (табл. 2) [10,11]. В нашей клинике

мы сейчас проводим работу по внедрению этих биомаркеров в клиническую практику.

Диагностика взаимонаведения органов малого таза реализуется путем создания команды, в которую входят врачи смежных специальностей: гинеколог, проктолог, гастроэнтеролог, невролог. Идеальной представляется модель, в которой все пациенты с интерстициальным циститом/синдромом болезненного мочевого пузыря будут обследованы этими специалистами. Важно, чтобы в команде применялись единые стандарты ведения пациентов.

Диагностика миофасциальных синдромов поперечнополосатой мускулатуры малого таза основывается на пальпации этих мышц и определении их тонуса, болезненности и наличии участков миогелеза (триггерных точек) [12]. Пальпация производится per vaginum или per rectum, тонус и болезненность определяются по шкале Ламонт (0-5 баллов). 0 баллов – отсутствие болезненности

и напряжения, 5 баллов – пальпация мышц невозможна из-за выраженной болезненности [13].

Диагностика централизации боли основывается на заполнении соответствующего опросника.

### ЛЕЧЕНИЕ ИНТЕРСТИЦИАЛЬНОГО ЦИСТИТА

Лечение интерстициального цистита/синдрома болезненного мочевого пузыря представляет собой непростую задачу вследствие не до конца ясного патогенеза данного заболевания, отсутствия достаточно эффективных диагностических и лечебных методов.

Учитывая мультимодальную концепцию патогенеза ИЦ, необходимо воздействовать на все его звенья. Поскольку заболевание не является угрожающим жизни терапевтическим, приоритетом должно быть качество жизни пациента. На первом этапе лечения логично сосредоточиться на терапии воспалительных изменений в уретерии и устранении болевого синдрома. За рубежом активно применяются внутривезикулярные инстилляции в виде т.н. «коктейлей». Ниже мы приводим рецепты таких коктейлей, разработанных R.Moldwin, C.Whitmore, P.Hanno, N.Mishra [14].

#### «Анестезирующий коктейль» (Роберт Молдвин):

1. 20 мл 0,5% маркаина
2. 20 мл 2% лидокаина
3. Триамцинолон 40 мг
4. Гентамицин 80 мг или антибиотик per os

#### «Маркаино-стероидный коктейль» (Н. Мишр):

1. 40 мл 0,5% маркаина
2. Гепарин 10 000 ЕД
3. Дексаметазон – 2 мл
4. Бикарбонат натрия 20 мл

#### «Коктейль с димексидом» (Ф. Ханно)

1. Димексид 5% – 50 мл
2. Кеналог – 10 мг
3. Гепарин – 20 000 ЕД

Таблица 1. Результаты биопсии цистоскопии с гидробуживанием [6]

Цистоскопия с гидробуживанием					
Биопсия		не выполнялась	норма	Гломеруляции <sup>1</sup>	Гуннеровское поражение <sup>2</sup>
	Не выполнялась	XX	1X	2X	3X
	Норма	XA	1A	2A	3A
	Сомнительный результат	XB	1B	2B	3B
	Положительный результат <sup>3</sup>	XC	1C	2C	3C

1. Гломеруляции (петехиальные кровоизлияния 1-2 степени)
2. Гуннеровское поражение с гломеруляциями и без них
3. Положительный результат ПГИ: воспалительный инфильтрат, мастоцитоз, грануляционная ткань, фиброз

Таблица 2. Повышение уровня цитокинов в моче при интерстициальном цистите [10-11]

Цитокин	Контрольная группа	Интерстициальный цистит
ИЛ-6 (пг/мл)	0,79±0,21 (0,00-3,67)	1,52±0,24 (0,00-6,14)
ФНО (пг/мл)	0,91±0,17 (0,00-4,64)	2,63±0,60 (0,62-13,17)
ФРН (пг/мл)	0,46±0,35	50,1±11,8

В группе пациентов с ИЦ уровень цитокинов в моче достоверно выше, чем в контрольной группе. Это означает, что определение уровня цитокинов в моче можно использовать для:

1. Диагностики ИЦ
2. Определения степени тяжести ИЦ
3. Оценки результатов терапии ИЦ
4. Предсказания рецидивов ИЦ



### «Гепариновый коктейль» (К. Уитмор)

1. Гепарин – 20 000 ЕД
2. Солу-кортеф – 125 мг
3. Гентамицин – 160 мг
4. Маркаин 0,5% – 50 мл
5. Бикарбонат натрия 8,4% – 50 мл

### «Коктейль с гепарином и щелочным лидокаином» (К. Лоуэлл Парсонс)

1. Гепарин 10 000 ЕД
2. Лидокаин 2% – 8 мл
3. Бикарбонат натрия 8,4% – 3 мл

Инстилляции выполняются один раз в неделю до стабилизации состояния, затем раз в две недели, раз в три недели и т.д. В последнее время, в связи с широким распространением lubricированных катетеров для самостоятельной катетеризации, получили распространение самостоятельные инстилляции. То есть, при усилении негативной симптоматики пациент может самостоятельно ввести необходимую комбинацию препаратов «on-demand» («по требованию»). Иногда наши пациенты сообщают об успешных самостоятельных инстилляциях перед сном или поездкой.

Инстилляции анестетиков и стероидов также способны снизить уровень периферической сенсibilизации [14]. По данным пилотного исследования, проводимого в нашей клинике, поддержание температуры раствора в мочевом пузыре на уровне 41-43 градусов, при экспозиции 60 минут, значительно усиливает терапевтический эффект процедуры. В настоящее время мы готовим к серийному производству аппарат для термоирригации мочевого пузыря.

Для восстановления ГАГ-слоя применяется гликозаминогликан-заместительная терапия. Введение гликозаминогликанов в мочевой пузырь производится как путем внутривезикулярных инстилляций (гепарин, пентозанполисульфат, гиалуронат натрия, хондроитинсульфат), так и пероральным приемом гликозами-

ногликанов (пентозанполисульфат, хондроитинсульфат, глюкозамин, гиалуронат натрия) [15,16].

Оптимальной стратегией ГАГ-заместительной терапии представляется комбинированное применение внутривезикулярных инстилляций и пероральной терапии. Связано это с тем, что посещение лечебного учреждения для выполнения внутривезикулярных инстилляций возможно 1-2 раза в неделю, что вряд ли обеспечит непрерывную защиту уротелия. Внутривезикулярные инстилляции гликозаминогликанов имеют практически 100% биодоступность, при этом биодоступность гликозаминогликанов при пероральном приеме не превышает 18%, кроме того происходит их частичная димеризация и десульфатирование [17,18]. Однако эти недостатки компенсируются возможностью поддерживать постоянную концентрацию гликозаминогликанов в моче и уротелия.

Результаты внутривезикулярных инстилляций гиалуроната натрия («Cystistat», «Уролайф») свидетельствуют об увеличении емкости мочевого пузыря, снижении болевого синдрома, степени поллакиурии и ургентности (табл. 3) [19].

Таким образом, ГАГ-заместительная терапия может быть эффективна для:

1. Восстановления защитного ГАГ-слоя уротелия;
2. купирования болевого синдрома за счет предотвращения проникновения ионов калия в интерстиций и, следовательно, деполяризации нервных окончаний;

3. Снижения выраженности воспаления, т.к. гиалуроновая кислота связывается с CD-44 рецепторами на поверхности макрофагов и препятствует их дегрануляции [20];

4. Регенерации уротелия, поскольку доказан репаративный эффект гиалуроновой кислоты [21].

Для воздействия на сенсibilизацию периферической нервной системы при ИЦ с успехом используются инъекции ботулинического нейротоксина в область треугольника Лъето (100-200 ЕД в 2-4 мл натрия хлорида) [22,23]. В 2000-е годы перспективным методом снижения периферической сенсibilизации считались внутривезикулярные инстилляции ваниллоидов, например, резинифератоксина, который воздействует на TRPV-1 рецепторы С-волокон [24]. К сожалению, рандомизированные клинические исследования продемонстрировали отсутствие различий в эффектах резинифератоксина и плацебо [25].

Лечение миофасциальных болевых синдромов поперечнополосатой мускулатуры малого таза и промежности представляет достаточно сложную задачу. С одной стороны, это частный случай спастичности мышц, с которой часто сталкиваются неврологи и которую они достаточно эффективно лечат, например, инъекциями ботулинического нейротоксина, поскольку он вызывает расслабление поперечнополосатых мышц [26]. Ботулинический нейротоксин доказал свою эффективность и в случае спастичности мышц малого таза, однако не всегда представляется возможным

**Таблица 3. Результаты внутривезикулярных инстилляций гиалуроната натрия при интерстициальном цистите [19]**

Параметр	До курса инстилляций гиалуроната натрия	После курса инстилляций гиалуроната натрия
Емкость мочевого пузыря (мл)	198,80±16,55	276,30±44,84
Болевой синдром (0-10 баллов)	8,38±0,38	4,00±1,13
Поллакиурия	11,88±1,86	8,00±0,91
Ургентность	8,88±0,64	5,25±0,94
Ноктурия	2,25±0,49	1,63±0,38
Качество жизни	2,13±0,58	5,25±1,18

После курса инстилляций гиалуроната натрия достоверно увеличилась емкость мочевого пузыря и качество жизни, снизились болевой синдром, поллакиурия, ургентность и ноктурия

прогнозировать результат [27]. На начальном этапе терапии, на наш взгляд, оптимальным является выполнение серии инъекций в мышцы тазового дна комбинации анестетиков и стероидов (рис. 3) [28]. Кроме того, эффективным является массаж триггерных точек в спазмированных мышцах (рис. 4) [29,30]. Массаж может выполняться специально подготовленным специалистом или пациент может выполнять его самостоятельно при помощи различных устройств. Инъекции ботулинического нейротоксида имеет смысл выполнять на более поздних этапах терапии, когда становятся понятны их перспективы.

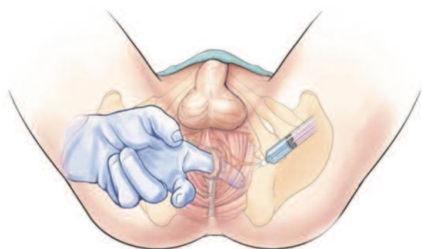


Рис. 3. Выполнение инъекции анестетика в m.levator ani



Рис. 4. Массаж Тизля - латеральное растяжение и компрессия уретрального сфинктера при синдроме уретральной боли

Переходя к вопросам терапии централизации боли следует отметить, что методов с доказанной эффективностью практически не существует. В клинической практике широко используются ингибиторы обратного захвата серотонина, имеются данные об эффективности блокаторов NMDA-рецепторов (мемантин) [31]. Одним из наиболее изученных блокаторов NMDA-рецепторов является магний, поэтому его применение также эффективно для лечения централизации боли [32]. Из физиотерапевтических методов рекомендованы транскраниальная магнитная и/или электро-стимуляция, чрескожная электронейростимуляция [33]. Применяются психотерапевтические методики, такие как EMDR (Eye Movement Desensitization and Reprocessing) и даже т.н. VRA (virtual reality analgesia) – анальгезия при помощи виртуальной реальности [34,35].

**ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

Подводя итоги настоящего обзора, мы считаем, что современная терапия интерстициального цистита/синдрома болезненного мочевого пузыря должна складываться из воздействия на различные факторы патогенеза ИЦ:

1. Повреждение или несостоятельность гликозаминогликанового (ГАГ) слоя уротелия – цистоскопия с гидробуживанием мочевого пузыря с последующей ГАГ-заместительной терапией;
2. Абактериальное воспаление в интерстиции с активизацией тучных клеток – внутрипузырные ин-

стилляции или термоирригации «коктейлей» с анестетиками и глюкокортикостероидами;

3. Сенсibilизация периферической нервной системы с увеличением количества ноцицепторов – внутрипузырные инстилляции или термоирригации «коктейлей» с анестетиками и глюкокортикостероидами, инъекции ботулинического нейротоксида в треугольник Льево;

4. Взаимонаведение органов малого таза с развитием нейрогенного воспаления в кишечнике, матке и ее придатках – консультации и лечение смежными специалистами (уролог, гинеколог, проктолог, гастроэнтеролог, невролог, остеопат, физиотерапевт, психолог);

5. Миофасциальные болевые синдромы (спастичность) поперечнополосатых мышц тазового дна и промежности – инъекции в триггерные точки анестетиков и глюкокортикостероидов, ботулинического нейротоксида, массаж или самомассаж триггерных точек;

6. Централизация боли со снижением болевого порога и развитием стойкого болевого синдрома даже в отсутствие импульсов от пораженного органа – терапия высокими дозами магния, ингибиторы обратного захвата серотонина (по назначению и под наблюдением невролога или психиатра). Транскраниальная магнитная и/или электро-стимуляция.

Разумеется, в данном обзоре мы разобрали далеко не все методы лечения, практически не коснулись медикаментозной терапии ИЦ – поскольку для этого требуется отдельная статья. ■

**Ключевые слова:** интерстициальный цистит, синдром болезненного мочевого пузыря, гликозаминогликановый слой, инстилляции мочевого пузыря, невроурология.

**Key words:** interstitial cystitis, bladder pain syndrome, glycosaminoglycan layer, bladder instillation, neurourology.

**Резюме:**

В настоящем обзоре рассмотрены диагностика и лечение основных факторов патогенеза интерстициального цистита (ИЦ)/синдрома болезненного мочевого пузыря. Диагностика интерстициального цистита/синдрома болезнен-

**Summary:**

**Interstitial cystitis: pathogenesis, diagnostics and treatment (part 2)**

Mirkin Ya.B., Karapetyan A.V.

This review summarizes the diagnostics and treatment of the main

ного мочевого пузыря до сих пор вызывает определенные затруднения, поскольку такие симптомы ИЦ как поллакиурия и urgency присущи также гиперактивному мочевому пузырю, а боль при наполнении мочевого пузыря – бактериальному циститу.

Терапия повреждения или несостоятельности гликозаминогликанового (ГАГ) слоя уротелия заключается в цистоскопии с гидробуживанием мочевого пузыря с последующей внутрипузырной и пероральной ГАГ-заместительной терапией. Абактериальное воспаление в интерстиции с активизацией тучных клеток диагностируется путем определения уровня цитокинов в моче, патогистологического исследования уротелия, а лечение заключается во внутривезикулярных инстилляциях или термоирригации «коктейлей» с анестетиками и глюкокортикостероидами. Сенсibilизация периферической нервной системы с увеличением количества ноцицепторов определяется по уровню цитокинов в моче, иммуногистохимическому исследованию уротелия. Лечение заключается во внутривезикулярных инстилляциях или термоирригации «коктейлей» с анестетиками и глюкокортикостероидами, инъекциях ботулинического нейротоксида в треугольник Льево.

Диагностика миофасциального болевого синдрома (спастичность) поперечнополосатых мышц тазового дна и промежности основывается на определении тонуса мышц тазового дна, а лечение – на инъекциях в триггерные точки анестетиков и глюкокортикостероидов, ботулинического нейротоксида, массажа или самомассажа триггерных точек.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

factors of pathogenesis of interstitial cystitis (IC)/painful bladder syndrome.

The diagnostics of interstitial cystitis/painful bladder syndrome is still complicated to a certain extent, since such symptoms of IC as pollakiuria and urgency are also typical for hyperactive urinary bladder, and pain upon bladder filling is also typical for bacterial cystitis.

The treatment of the damaged or incompetent glycosaminoglycan (GAG) layer of the urothelium includes cystoscopy combined with hydrodistention of the bladder followed by intracystic and oral GAG-replacement therapy. Abacterial inflammation of the interstitium followed by activation of mast cells is diagnosed by determining the level of cytokines in urine and by pathohistological examination of the urothelium; the treatment includes intracystic instillations and irrigation of the bladder with a warm solution of anesthetics and glucocorticosteroids. The sensitization of the peripheral nervous system due to the increase in the number of nociceptors is defined by determining the level of cytokines in urine and by immunohistochemical examination of the urothelium. The treatment includes intracystic instillations and irrigation of the bladder with a warm solution of anesthetics and glucocorticosteroids, and also injections of botulinic neuropeptide into the Lyeto triangle.

The diagnostics of the myofascial pain syndrome (spasticity) of the striated muscles of the pelvic floor and the perineum is based on the measurement of tonus of the pelvic floor muscles; treatment is based on the injections of anesthetics, glucocorticosteroids and botulinic neuropeptide into the "trigger" regions, as well as their massage.

Authors declare lack of the possible conflicts of interests.

## ЛИТЕРАТУРА

- Humphrey L. The bladder pain/interstitial cystitis symptom score: development, validation, and identification of a cut score. *Eur Urol* 2012 Feb;61(2):271-9. doi: 10.1016/j.eururo.2011.10.004.
- Victal ML, Lopes MH, D'Ancona CA. Adaptation of the O'Leary-Sant and the PUF for the diagnosis of interstitial cystitis for the Brazilian culture. *Rev Esc Enferm USP* 2013;47(2):312-9.
- Kim SH. Voiding diary might serve as a useful tool to understand differences between bladder pain syndrome/interstitial cystitis and overactive bladder. *Int J Urol* 2014 Feb;21(2):179-83. doi: 10.1111/iju.12209. Epub 2013 Jul 10.
- Boudry G, Labat JJ, Riant T, Le Normand L, Manunta A, Bensalah et al. Validation of voiding diary for stratification of bladder pain syndrome according to the presence/absence of cystoscopic abnormalities: a two-centre prospective study. *BJU Int* 2013;112(2):E164-8. doi: 10.1111/bju.12165.
- Ens G, Garrido GL. Role of cystoscopy and hydrodistention in the diagnosis of interstitial cystitis/bladder pain syndrome. *Transl Androl Urol*, 2015;4(6):624-85. doi: 10.3978/j.issn.2223-4683.2015.09.04
- Kuo YC, Kuo HC. The role of urodynamic study in evaluation of interstitial cystitis/painful bladder syndrome. *Tzu Chi Medical J* 2013;25(3):131-134 URL: <https://doi.org/10.1016/j.tcmj.2013.01.010>
- The Validity of Blood and Urinary Cytokine Measurements for Detecting the Presence of Inflammation. Lyle L.L. Moldawer, Emerging Technologies for Nutrition Research: Potential for Assessing Military Performance Capability. (Washington (DC): National Academies Press (US); 1997
- Corcoran AT. Mapping the cytokine profile of painful bladder syndrome/ interstitial cystitis in human bladder and urine specimens. *World J Urol* 2013; 31(1): 241–246.
- Erickson DR. A comparison of multiple urine markers for interstitial cystitis. *J Urol* 2002;167(6):2461-9.
- Liu HT. Biomarkers for patients with interstitial cystitis/bladder pain syndrome. *Urological Science* 2015, 26: 225–229
- Kuo HC. Potential urine and serum biomarkers for patients with overactive bladder and interstitial cystitis/bladder pain syndrome. *Tzu Chi Med J* 2013, 25: 13-18
- Itza F. Myofascial pain syndrome in the pelvic floor: Etiology, mechanisms, symptoms, diagnosis, and treatment. *Actas urologicas espaniolas*2010;34(4):318-326
- Lamont JA. Vaginismus. *Am J Obstet Gynecol* 1978;131(6):633-6.
- Parsons CL. Successful down-regulation of bladder sensory nerves with combination of heparin and alkalized lidocaine in patients with interstitial cystitis. *Urology* 2005; 65 (1): 45-48.
- Cvach K. Review of intravesical therapies for bladder pain syndrome/ interstitial cystitis. *Transl Androl Urol* 2015; 4(6):629-63
- Hanno PM Analysis of long-term Elmiron therapy for interstitial cystitis. *Urology* 1997;49(5A Suppl):93-9
- Silvestro L Human pharmacokinetics of glycosaminoglycans using deuterium-labeled and unlabeled substances: evidence for oral absorption. *Semin Thromb Hemost* 1994;20(3):281-92.
- Volpi N. Oral bioavailability of chondroitin sulfate (Condrosulf®) and its constituents in healthy male volunteers. *Osteoarthritis and Cartilage* 2002; 10 (10): 768-777.
- Raymond I. The Clinical Effectiveness of Intravesical Sodium Hyaluronate (Cystistat®) in Patients with Interstitial Cystitis/Painful Bladder Syndrome and Recurrent Urinary Tract Infections. *Curr Urol* 2012;6:93–98 DOI: 10.1159/ 000343517
- Litwiniuk M Hyaluronic Acid in Inflammation and Tissue Regeneration. *Wounds* 2016;28(3):78-88.
- Park JH. Wound Healing and Anti-inflammatory Effects of Topical Hyaluronic Acid Injection in Surgical-Site Infection Caused by Staphylococcus aureus. *Int J Low Extrem Wounds* 2017;16(3):202-207.
- Lamarre NS. Treatment of painful bladder syndrome/interstitial cystitis with botulinum toxin A: why isn't it effective in all patients? *Transl Androl Urol* 2015; 4(5): 543–554.
- Chiu B. Botulinum Toxin A for Bladder Pain Syndrome/Interstitial Cystitis. *Toxins (Basel)* 2016; 8(7): 201
- Mourtzoukou EG. Resiniferatoxin in the treatment of interstitial cystitis: a systematic review. *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct* 2008;19(11):1571-6
- Payne CK. Intravesical resiniferatoxin for the treatment of interstitial cystitis: a randomized, double-blind, placebo controlled trial. *J Urol* 2005;173(5):1590-4.
- Mohammadi B. Long-term treatment of spasticity with botulinum toxin type A: an analysis of 1221 treatments in 137 patients. *Neurol Res* 2010;32(3):309-13. doi: 10.1179/016164109X12478302362734.
- Adelowo A. Botulinum Toxin Type A (BOTOX) for Refractory Myofascial Pelvic Pain. *Female Pelvic Med Reconstr Surg* 2013; 19(5): 288–292.
- Nicholas NT. Utility of trigger point injection as an adjunct to physical therapy in men with chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome. *Transl Androl Urol* 2017; 6(3): 534–537.
- Weiss JM. Pelvic floor myofascial trigger points: manual therapy for interstitial cystitis and the urgency-frequency syndrome. *J Urol* 2001;166(6):2226-31
- Oyama IA. Modified Thiele massage as therapeutic intervention for female patients with interstitial cystitis and high-tone pelvic floor dysfunction. *Urology* 2004;64(5):862-5
- Nijs J. Treatment of central sensitization in patients with 'unexplained' chronic pain: what options do we have? *Expert Opin Pharmacother* 2011;12(7):1087-98
- Kaymak C. Use of the NMDA antagonist magnesium sulfate during monitored anesthesia care for shockwave lithotripsy. *J Endourol* 2007;21(2):145-50.



## «УРОЛАЙФ»

первый российский препарат для комплексного восстановления гликозаминогликанового слоя мочевого пузыря.



### Показания:

- ➔ Интерстициальный цистит/Синдром болезненного мочевого пузыря
- ➔ Лучевой цистит
- ➔ Хронический бактериальный цистит

### Форма выпуска:

- ➔ **0,08% раствор 50 мл** гиалуроната натрия для инстилляций в мочевой пузырь
- ➔ **Капсулы 0,39 грамма 30 капсул** (хондроитинсульфат, глюкозамина г/х, протоанцианидины), 30 капсул для приема внутрь
- ➔ **1% суспензия гиалуроната натрия 200 мл**, магний, глицин, L-валин, L-изолейцин - для приема внутрь



# Тератозооспермия и кариопатологические изменения клеток крови у жителей западной Сибири, инфицированных анаплазмами (*Anaplasma phagocytophilum*)

Н.Н. Ильинских<sup>1,2,3</sup>, Е.Н. Ильинских<sup>1,2</sup>, М.С. Костромеева<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> ФГАОУ ВО Национальный исследовательский Томский государственный университет МОН РФ, г. Томск,

<sup>2</sup> ФГБОУ ВО Сибирский государственный медицинский университет МЗ РФ, г. Томск,

<sup>3</sup> ФГБОУ ВО Томский государственный педагогический университет МОН РФ, Томск

## Сведения об авторах:

Ильинских Н.Н. – д.биол.н., профессор, профессор кафедры биотехнологии федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Национальный исследовательский Томский государственный университет Министерства образования и науки Российской Федерации», e-mail: nauka-tomsk@yandex.ru.

Ilyinskikh N.N. – DrSc., professor of the Department of Biotechnology Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education "National Research Tomsk State University" of the Ministry of Education and Science of the Russian Federation, e-mail: nauka-tomsk@yandex.ru.

Ильинских Е.Н. – д.м.н., доцент, профессор кафедры инфекционных болезней и эпидемиологии, федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, e-mail: ilyinskikh@yandex.ru.

Ilyinskikh E.N. – DrSc., associate professor, professor of the Department of Infectious Diseases and Epidemiology, Federal State Budget Educational Institution of Higher Education "Siberian State Medical University" of the Ministry of Health of the Russian Federation, e-mail: ilyinskikh@yandex.ru.

Костромеева М.С. – аспирант федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, e-mail: infconf2009@mail.ru.

Kostromeeva M.S. – graduate student of the federal state budgetary educational institution of higher education "Siberian State Medical University" of the Ministry of Health of the Russian Federation, e-mail: infconf2009@mail.ru

В последние годы спектр клещевых инфекций существенно расширился. Если ранее ученые полагали, что анаплазмоз, вызванный *Anaplasma phagocytophilum*, характерен в основном только для домашних животных, то в настоящее время диагноз анаплазмоза очень часто ставят человеку, постаравшемуся от укуса клеща. Гранулоцитарный анаплазмоз человека (ГАЧ) относится к острым лихорадочным заболеваниям с трансмиссивным путем передачи, переносчиками которого являются иксодовые клещи. Возбудителем заболевания является *Anaplasma phagocytophilum*, относящаяся к роду *Anaplasma*, семейства *Anaplasmataceae*. По данным, представленным Е.Н. Ильинских с соавт., первый случай ГАЧ зарегистрирован в Томской области в 2006 году и, начиная с 2013 года, в области отмечен резкий подъем заболеваний, вызванных анаплазмами, при этом

среди невирусных клещевых инфекций, поражающих человека в 72,1% случаев, наблюдается ГАЧ, а в 27,9% – моноцитарный эрлихиоз человека (МЭЧ) [1].

При анализе 228 сывороток крови у обратившихся по поводу укуса клеща в серопротективные пункты г. Тюмени в 34,2% случаях были обнаружены анаплазмы (ГАЧ) и в 28,9% эрлихии (МЭЧ) [2]. Исследование, проведенное С.И. Логвиновым на крупном рогатом скоте, свидетельствует о способности некоторых видов анаплазм индуцировать в клетках крови микроядра, возникающие в результате отставания в анафазе митоза фрагментов или целых хромосом [3]. Показано также влияние анаплазм на репродуктивные функции животных, сопровождаемые изменениями структуры семенников и патологией морфологии сперматозоидов [4-5]. Исследований, свидетельствующих о способности анаплазм индуцировать цитогенети-

ческие и кариопатологические aberrации в соматических клетках и патологические изменения сперматозоидов у человека, в доступной литературе авторы не обнаружили.

Настоящая работа посвящена исследованию тератозооспермии и кариопатологических изменений клеток крови у больных и переболевших анаплазмозом, а также у лиц с хроническим бессимптомным носительством анаплазм.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Обследованы 16 лиц мужского пола больных анаплазмозом, находящихся на лечении в инфекционных отделениях больниц в г. Тюмени и г. Томске. Материалом для кариопатологического анализа послужила кровь из локтевой вены и семенная жидкость пациентов. Больных обследовали во время госпитализации (1-2 день начала заболевания), через 1 и 3 месяца после

выписки из стационара. Кроме того аналогичный анализ однократно проведен у 18 мужчин, у которых методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) при плановом обследовании работников различных учреждений выявлено бессимптомное носительство анаплазм. Возраст обследованных составил, в среднем,  $32,5 \pm 4,5$  лет. Все пациенты в течение одного года не подвергались лучевым процедурам и до начала заболевания не получали лекарственную терапию. Большинство из обследованных предъявляли жалобы на отсутствие либидо, резкую утрату полового влечения, что стало одной из причин для изучения у них патологических изменений сперматозоидов в семенной жидкости. В группу контроля были включены 14 здоровых доноров станции переливания крови аналогичной возрастной группы. Предварительно у каждого обследованного было взято информированное согласие на проведение настоящего исследования, которое соответствовало требованиям Хельсинкской декларации Всемирной ассоциации «Этические принципы проведения научных медицинских исследований с участием человека» с поправками 2013 г. и «Правилами клинической практики в Российской Федерации», утвержденными Приказом Минздрава России от 19.06.2003 п. № 266.

Диагноз заболевания устанавливали на основании клинической картины и эпидемиологических данных, темнопольной микроскопии мазков крови с выявлением интрацитоплазматических морул анаплазм в инфицированных нейтрофилах, а также положительных результатов серологических тестов (иммуноферментный анализ). Для выявления антител к ГАЧ (Ig M и Ig G) использовались диагностические тест-системы фирмы «Омникс» (Санкт-Петербург). Для подтверждения диагноза у всех обследованных с помощью ПЦР определялось

наличие праймеров на участок ДНК 16S субъединицы рРНК возбудителя с помощью набора для выделения геномной ДНК из бактерий компании «Синтол» (Москва). Синтез олигонуклеотидов производился на автоматическом ДНК/РНК синтезаторе ASM1000 ("Биоссет", Новосибирск). Очистка проводилась в полиакриламидном геле. Амплификацию выполняли на приборе типа «Терцик-МС2» (Москва) с применением термостабильной Taq-полимеразы ("СибЭнзим", Новосибирск) согласно рекомендациям фирмы-производителя полимеразы. Анализ продуктов ПЦР проводили при помощи электрофореза в 1,5% агарозном геле, содержащем бромистый этидий. Документирование результатов осуществляли на видеосистеме «Vitran» (Биоком).

У всех обследованных пациентов проведены кариопатологические исследования, выявившие следующее: изменения интерфазных ядер в моноцитах крови с регистрацией числа клеток бинуклеаров, с микроядрами и протрузиями, хроматинолизом, фрагментализмом, кариорексисом, кариопикнозом, кариолизисом и вакуолизацией ядра; гиперсегментированность, хроматинолиз и фрагментализм ядра нейтрофилов крови; наличие микроядер в эритроцитах крови; присутствие патологических изменений размера, формы, акросомальной области сперматозоидов, дефекты числа головок, шейки, хвостовой области в мазках семенной жидкости. Для морфологически нормального сперматозоида характерна овальная форма головки, длина которой составляет 5-6 мкм, ширина 2,5-3,5 мкм, акросомальный участок занимает от 40 до 70% площади головки, при этом отсутствуют аномалии шейки, хвоста и срединного отдела. У исследуемых пациентов фиксировались выраженные изменения размеров головки сперматозоида, что подтверждалось путем измерения окуляр-микрометром.

Изменения формы, дефекты акросомальной области, удвоение головки сперматозоида, а также аномалии шейки и хвоста оценивались визуально согласно методических указаний ВОЗ и строгих критериев Крюгера [6,7]. Микроскопически был проведен анализ не менее 10 000 моноцитов, нейтрофилов, эритроцитов крови и сперматозоидов. Методические особенности приготовления препаратов и их анализ изложены нами ранее [8]. Кроме того семенная жидкость изучена также на предмет лейкоцитоспермии. Особое внимание при этом обращали на присутствие в сперме инфицированных нейтрофилов.

Статистическую обработку осуществляли с использованием пакета статистических программ STATISTICA v.10.0 и BIostat (Primer of Biostatistic version 4.03). Все количественные показатели обрабатывали с применением корреляционного анализа по Спирмену и t-критерия Стьюдента для независимых выборок, поскольку тестирование закона распределения при помощи критерия Колмогорова-Смирнова не выявило отличий от нормального. Анализ статистических различий качественных признаков производили с использованием теста  $\chi^2$  с поправкой Йейтса на непрерывность [9]. Различия сравниваемых результатов ( $X \pm m$ , где X – выборочное среднее арифметическое, m – ошибка среднего арифметического) считались достоверными при достигнутом уровне значимости  $p < 0,05$ .

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Установлено, что в первые дни заболевания анаплазмозом наблюдается значимо повышенный уровень по сравнению с группой контроля практически всех регистрируемых показателей патологий клеток крови и сперматозоидов (табл. 1). ■



Наличие вакуолизации в ядре моноцитов крови указывает на глубокие изменения в клетке и тяжелую степень патологического процесса. Вакуолизация часто сочетается с другими структурными изменениями клетки. Ранняя деструкция ядра моноцита цитологически начинается с образования перинуклеарной вакуоли [10]. В группе контроля число моноцитов с перинуклеарной вакуолью составило  $0,71 \pm 0,33\%$ , у пациентов основной группы на 1-2 день заболевания –  $5,18 \pm 0,73\%$  ( $p < 0,01$ ), на 30 день –  $4,31 \pm 0,53\%$  ( $p < 0,01$ ). Апоптотический процесс распада хроматина ядра моноцита может выглядеть как хроматинолиз моноцита, при этом хроматин теряет свою нормальную структуру и рас-

творяется. Ядро окрашивается в светлый цвет, контуры его сохраняются. В группе контроля указанный тип кариопатологических изменений составил  $1,82 \pm 0,53\%$ , у пациентов основной группы в начале заболевания –  $6,12 \pm 0,53\%$  ( $p < 0,01$ ), через месяц после начала заболевания –  $4,42 \pm 0,51$  ( $p < 0,05$ ). Фрагментоз моноцитов представляет собой процесс, при котором от ядра отделяются отдельные фрагменты, часто связанные с ядром тонкими нитями базихроматина. Частота выявления подобных моноцитов с фрагментозом в первые дни госпитализации пациентов основной группы составила  $5,02 \pm 0,73\%$  при значении  $0,73 \pm 0,20\%$  в группе контроля ( $p < 0,001$ ). Повышенный уровень

фрагментоза моноцитов сохранялся у пациентов основной группы и через месяц наблюдения ( $p < 0,05$ ). Кариолизис, представляющий собой растворение части ядра, контуры которого становятся нечеткими, размытыми, составил  $0,23 \pm 0,12\%$  в группе контроля и  $2,56 \pm 0,54\%$  у пациентов на 1-2 день болезни ( $p < 0,001$ ). Частота выявления моноцитов с кариорексисом или распадом ядра на отдельные не связанные друг с другом части, зачастую являющимся заключительным этапом гибели клетки и образующийся при формировании многогруппового аномального митоза [10], составила в группе контроле  $0,12 \pm 0,10\%$ ; в основной группе – на 1-2 день наблюдения  $2,62 \pm 0,61\%$

**Таблица 1. Частота выявления клеток крови с патологическими изменениями и показатели тератозооспермии у людей, инфицированных анаплазмами, и здоровых доноров**

Число клеток с патологическими изменениями (в %)	Срок взятия материала (дней после начала заболевания)			Бессимптомные носители анаплазм n=18	Здоровые доноры (контроль) n=14	
	1-2 дня n=16	30 дней n=16	60 дней n=15			
	Показатели кариопатологических изменений в моноцитах крови (в %)					
Микроядра и протрузии	$10,81 \pm 1,21^{***}$	$8,34 \pm 0,63^*$	$5,35 \pm 0,61^*$	$9,38 \pm 0,56^{**}$	$3,32 \pm 0,21$	
Хроматинолиз	$6,12 \pm 0,53^{**}$	$4,42 \pm 0,51^*$	$3,29 \pm 0,73$	$3,97 \pm 0,59$	$1,82 \pm 0,53$	
Фрагментоз	$5,02 \pm 0,73^{***}$	$1,94 \pm 0,33^*$	$0,75 \pm 0,41$	$1,78 \pm 0,49$	$0,73 \pm 0,20$	
Двуядерные клетки	$4,34 \pm 0,64^{**}$	$1,52 \pm 0,25^*$	$0,42 \pm 0,22$	$1,16 \pm 0,28$	$0,30 \pm 0,22$	
Кариорексис	$2,62 \pm 0,61^{***}$	$1,33 \pm 0,21^{***}$	$0,34 \pm 0,10$	$0,39 \pm 0,18$	$0,12 \pm 0,10$	
Кариолизис	$2,56 \pm 0,54^{***}$	$0,54 \pm 0,20$	$0,49 \pm 0,32$	$1,67 \pm 0,39$	$0,23 \pm 0,12$	
Кариопикноз	$0,12 \pm 0,04^{**}$	$0,11 \pm 0,02$	$0,18 \pm 0,14$	$0,16 \pm 0,13$	$0,62 \pm 0,13$	
Перинуклеарные вакуоли	$5,18 \pm 0,73^{**}$	$4,31 \pm 0,53^{**}$	$1,44 \pm 0,83$	$1,82 \pm 0,34$	$0,71 \pm 0,33$	
Всего	$37,12 \pm 5,22^{***}$	$22,73 \pm 3,46^{**}$	$12,64 \pm 1,91$	$18,72 \pm 2,45^{**}$	$7,13 \pm 1,21$	
Показатель кариопатологических изменений в сегментоядерных нейтрофилах крови (в %)						
Гиперсегментированность ядра	$6,34 \pm 0,48^*$	$4,56 \pm 0,49^*$	$0,68 \pm 0,14$	$0,53 \pm 0,52$	$0,49 \pm 0,14$	
Хроматинолиз	$5,33 \pm 0,57^*$	$5,32 \pm 0,66^*$	$0,79 \pm 0,09$	$0,81 \pm 0,41$	$0,78 \pm 0,07$	
Фрагментоз	$4,13 \pm 0,45^*$	$3,46 \pm 0,24^*$	$0,58 \pm 0,12$	$0,51 \pm 0,34$	$0,59 \pm 0,11$	
Всего	$15,80 \pm 1,9^{***}$	$13,34 \pm 1,8^{***}$	$2,05 \pm 0,34$	$1,85 \pm 0,67$	$1,86 \pm 0,57$	
Показатель кариопатологических изменений эритроцитов крови (в %)						
Эритроциты с микроядром	$0,18 \pm 0,06^*$	$0,15 \pm 0,04^*$	$0,01 \pm 0,01$	$0,16 \pm 0,05^*$	$0,01 \pm 0,01$	
Показатели тератозооспермии (в %)						
Дефекты головки сперматозоида	Размера	$156,5 \pm 11,2^{***}$	$68,7 \pm 5,9^{***}$	$37,1 \pm 5,6$	$40,5 \pm 7,6$	$28,6 \pm 3,6$
	Формы	$92,9 \pm 8,9^{***}$	$33,7 \pm 5,1^{**}$	$21,6 \pm 4,5$	$27,6 \pm 3,4$	$17,2 \pm 2,2$
	Акросомальной области	$115,6 \pm 9,9^{***}$	$56,3 \pm 8,1^{***}$	$20,4 \pm 6,2$	$31,4 \pm 7,2$	$21,4 \pm 3,6$
	Число головок	$63,5 \pm 8,2^{***}$	$33,9 \pm 3,1^{***}$	$14,3 \pm 2,4$	$23,3 \pm 2,9$	$12,6 \pm 2,9$
Дефекты шейки	$79,3 \pm 7,1^{***}$	$79,6 \pm 6,2^{***}$	$37,2 \pm 5,1$	$44,2 \pm 5,6$	$36,9 \pm 5,7$	
Дефекты хвоста	$39,7 \pm 4,5$	$41,5 \pm 5,0$	$41,4 \pm 6,6$	$48,4 \pm 7,6$	$32,4 \pm 4,8$	
Всего	$547,5 \pm 18,9^{***}$	$313,7 \pm 16,8^{***}$	$172,0 \pm 11,5$	$215,4 \pm 13,6$	$149,1 \pm 19,8$	

Примечание. Значимые различия показателей у обследованных пациентов по сравнению с группой контроля отмечены звездочками: одной – при  $p < 0,05$ ; двумя – при  $p < 0,01$ ; тремя – при  $p < 0,001$ .

( $p < 0,001$ ), на 30 день –  $1,33 \pm 0,21$  ( $p < 0,001$ ).

У пациентов основной группы в период госпитализации и через 1-3 месяца после выписки из стационара, а также при бессимптомном носительстве анаплазм отмечено снижение числа моноцитов крови с кариопикнозом по сравнению с группой контроля, что может свидетельствовать о процессах деконденсации хроматина в указанных клетках [11]. Обследование пациентов основной группы через 3 месяца после выписки из стационара показало нормализацию большинства анализируемых показателей за исключением частоты встречаемости моноцитов с микроядрами и протрузиями. При бессимптомном носительстве анаплазм значимо, по сравнению с группой контроля, возросло число моноцитов с микроядрами и протрузиями ( $p < 0,01$ ), другие показатели кариопатологических изменений моноцитов были в пределах контрольных значений.

Анализ микроядер и протрузии позволяет сделать вывод о том, что анаплазмы способны вызывать поражения хромосомного аппарата клеток крови. Причем значимое повышение такого рода нарушений наблюдается не только в ядродержащих клетках крови – моноцитах, но и в эритроцитах. Совершенно очевидно, что в этом случае изменения должны возникать на ранних этапах эритропоэза в эритроблестах. Поскольку большинство наблюдаемых микроядер в моноцитах и эритроцитах у основной группы больных имеют небольшие размеры (менее 3 микрон), то логично предположить о том, что этот инфекционный агент опосредовано индуцирует абберации хромосом и образовавшиеся ацентрические фрагменты формируют микроядра. Имеется мнение, что в основе патогенного действия *Anaplasma phagocytophilum* лежит повышение активности катепсина L в нейтрофилах крови, который способствует возникновению однопочечных

разрывов ДНК и образованию микроядер [12,13]. К другому типу цитогенетических нарушений, возникающем при инфицировании микоплазмами, следует отнести существенное возрастание числа двуядерных моноцитов. Анализ этих клеток показал идентичность размеров, структуры хроматина и интенсивности окраски между ядрами в бинуклеаре и это может свидетельствовать в пользу вывода о том, что такие клетки формируются в результате блокады цитокинеза.

Анализ морфологических изменений сперматозоидов в период начала госпитализации показал наличие значительного увеличения в семенной жидкости больных числа сперматозоидов с дефектами головки. Также по сравнению с группой контроля, отмечен рост числа сперматозоидов с изменением размеров и формы головки, с аномалиями акросомальной области, двойной головкой, дефектами шейки, при этом число сперматозоидов с дефектами в области хвоста не отмечено. У бессимптомных носителей анаплазм значимого возрастания числа аномальных сперматозоидов по сравнению с группой контроля не наблюдалось.

В своих исследованиях B.L Swift и соавт. впервые описали патологический процесс, протекающий в половых органах самцов овец, зараженных анаплазмами, относящихся к виду *Anaplasma marginale* [14]. Проводя исследования на животных, искусственно зараженных анаплазмами, авторы установили снижение у них полового возбуждения при спаривании и ухудшение качества спермы. Изучая морфологию спермиев, они отметили основную патологию – отделение головки, причем количество патологических клеток спермы изменялось прямо пропорционально степени тяжести болезни. После проведения гистологических исследований тканей семенников авторы обнаружили дистрофические изменения разной степени тяжести: недостаток зрелых

спермиев, дегенерация сперматид, некротизация сперматид и мультинуклеарный фагоцитоз гигантских клеток, процесса дегенерации: кариопикноз, вакуолизация клеток семенных канальцев. У новорожденных самцов, рожденных от животных, пораженных анаплазмами, развивается пролиферативный интерстициальный орхит с частичным сохранением сперматогенного эпителия.

Как известно, анаплазмоз сопровождается существенными изменениями гуморального и клеточного иммунитета [15]. При противoinфекционном иммунитете значительную роль в устранении цитогенетически измененных клеток играет Т-звено иммунитета и естественные клетки-киллеры [16]. Поражение указанного звена иммунитета сопровождается существенным увеличением числа цитогенетически измененных клеток, поскольку в организме больного ослабевает иммунная система, призванная поддерживать цитогенетический гомеостаз организма. Известно, что анаплазмы в виде морул локализуются в нейтрофилах крови. Наши исследования показали наличие в крови больных значимо повышенного числа нейтрофилов с гиперсегментированным ядром и прогрессирующий процесс хроматинизации и фрагментации ядра клетки. Особенно существенные изменения наблюдались в нейтрофилах при локализации в цитоплазме клетки морул бактерий. Нахождение таких нейтрофилов в сперме позволяет предположить, что высокая гиперферментация этих клеток может вызвать некоторые морфологические изменения сперматозоидов. Кроме того, размножение анаплазм в нейтрофилах приводит к ослаблению иммунных защитных реакций организма, поэтому зачастую анаплазмоз сопровождается оппортунистическими бактериальными, вирусными или грибковыми инфекциями [17]. Поэтому не исключено, что

наблюдаемые нами эффекты могут являться сочетанным действием разнообразных микст инфекций.

Анализ морфологических изменений сперматозоидов свидетельствует о том, что у больных анаплазмозом наблюдается значительное увеличение в семенной жидкости числа сперматозоидов с дефектами головки. Также по сравнению с группой контроля отмечен рост числа сперматозоидов с изменением размеров и формы головки, с аномалиями акросомальной области, двойной головкой, дефектами шейки. При этом сперматозоидов с дефектами в области хвоста выявлено не было. Особенно значительные изменения морфологии сперматозоидов наблюдались при присутствии в сперме нейтрофилов, несущих морулы бактерий. По мнению S.H. Sinclair и соавт. [18] на сегодняшний день единственными прокариотическими нуклеомодулинами, которые непосредственно свя-

зываются с ДНК млекопитающих и влияют на окружающий хроматин клеток хозяина, являются нуклеомодулины бактерии семейства Anaplasmataceae, к которому относится *Anaplasma phagocytophilum*. Авторы предположили, что нуклеомодулины могут действовать широко, влияя на целые геномы соседних неинфицированных клеток, путем ремоделирования хроматина, изменяя его структурную организацию. Вполне возможно, что именно с этим процессом связаны наблюдаемые нами кариопатологические процессы в клетках крови и изменения морфологии сперматозоидов семенной жидкости, поскольку в настоящем исследовании у пациентов с анаплазмозом выявлено наличие инфицированных нейтрофилов в эякуляте. По мнению P. Thonpeau и соавт. значительный уровень цитогенетических аномалий в соматических клетках является одним из маркеров бесплодности мужчин [19].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Цитологический анализ клеток крови (моноциты, нейтрофилы, эритроциты) и сперматозоидов эякулята у пациентов с ГАЧ свидетельствует о значимых кариопатологических изменениях в данных клетках. Наличие среди измененных клеток крови клеток с микроядрами позволяет сделать заключение о существовании при ГАЧ повышенного уровня цитогенетических повреждений хромосомного аппарата анализируемых клеток. Возрастание числа цитогенетических нарушений в виде микроядер зарегистрированы и у бессимптомных носителей анаплазм. Одновременно, при инфицировании анаплазмами у пациентов отмечено возрастание показателей тератозооспермии в виде патологических изменений головки и шейки сперматозоидов как при ГАЧ, так и у бессимптомных носителей анаплазм. ■

**БЛАГОДАРНОСТЬ.** Работа выполнена при поддержке гранта Российского фонда фундаментальных исследований (№ 06-44-700149).

**Ключевые слова:** гранулоцитарный анаплазмоз человека, тератозооспермия, кариопатология, клетки крови.

**Key words:** human granulocytotropic anaplasmosis, teratozoospermia, karyopathology, blood cells.

### Резюме:

**Введение.** Анаплазмоз относится к острым лихорадочным заболеваниям, передающимися переносчиками, которыми являются иксодовые клещи. Эксперименты на животных показали способность этого инфекционного агента вызывать цитогенетические нарушения и патологические изменения сперматогенеза.

**Целью** настоящей работы явилось изучение роли гранулоцитарного анаплазмоза, вызванного *Anaplasma phagocytophilum* у человека, в формировании кариопатологических изменений клеток крови и развитии тератозооспермии у жителей Западной Сибири.

**Материалы и методы.** Обследованы трехкратно (в начале болезни, через 1 месяц и 3 месяца) 16 больных ГАЧ, а также проведено однократное обследование 18 бессимптомных носителей *A. phagocytophilum* и 14 здоровых доноров крови. Для микроскопического анализа у всех обследуемых были взяты образцы спермы в эякуляте и периферическая кровь.

**Результаты.** Цитологический анализ клеток крови у больных ГАЧ свидетельствует о значимых кариопатологических измене-

### Summary:

**Teratozoospermia and karyopathological effects in blood cells in Western Siberians infected with anaplasma (*Anaplasma phagocytophilum*)**

N.N. Ilyinskikh, E.N. Ilyinskikh, M.S. Kostromeeva

**Introduction.** Anaplasmosis is an acute febrile disease transmitted by vectors which are the Ixodidae ticks. Experiments on animals have shown the ability of this infectious agent to cause cytogenetic damage and pathological alternations of spermatogenesis.

**Purpose.** The aim of this work is to study the role of human granulocytotropic anaplasmosis (HGA) caused by *Anaplasma phagocytophilum* in the karyopathological effects in blood cells and in the teratozoospermia in the inhabitants of Western Siberia.

**Material and methods.** There were included in the study a group of 16 HGA patients who were examined triply (at the beginning of the disease, a month and 3 months later), as well as 18 asymptomatic *A. phagocytophilum* carriers and 14 healthy blood donors who were examined once. Samples of both the sperm of the ejaculate and the peripheral blood were obtained from each individual for microscopic analysis.

**Results.** Cytological analysis revealed the significantly high frequen-



ниях в моноцитах, нейтрофилах и эритроцитах крови. Повышенная частота клеток с микроядрами среди других типов цитопатологий позволяет сделать заключение о существовании повышенного уровня цитогенетических нарушений хромосомного аппарата анализируемых клеток у больных ГАЧ. Одновременно, при ГАЧ отмечено наличие тератозооспермии, проявляющееся в виде патологических изменений головки и шейки сперматозоидов семенной жидкости как у больных, так и у бессимптомных носителей анаплазм.

**Заключение.** Полученные данные свидетельствуют, что повышенный уровень наблюдаемых изменений клеток крови и сперматозоидов обусловлен влиянием анаплазм *A. phagocytophilum*.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

cies of karyopatological effects in monocytes, neutrophils and erythrocytes of the peripheral blood of HGA patients. The detection higher frequencies of micronuclei among the types of cytopathology can confirm the idea of the increased levels of chromosomal damage in these cells of HGA patients. Moreover, the significantly high frequencies of the teratozoospermia including pathological morphology of the head and the neck of spermatozoa were revealed in both of the patients and the asymptomatic anaplasma carriers.

**Conclusion.** The data were allowed to conclude that significantly high frequencies of karyopathological effects in the blood cells and the spermatozoa can be induced by *A. phagocytophilum*. These effects were persisted during a month in the group of patients. These results were become indistinguishable from the data of the control only in 3 months after the onset of the disease.

Authors declare lack of the possible conflicts of interests.

## ЛИТЕРАТУРА

- Ильинских Е.Н., Лукашова Л.В., Лепехин А.В., Замятина Е.В., Портнягина Е.В., Полторацкая Т.Н., и др. Клинико-эпидемиологические аспекты микст- и моно-инфекций, вызванных эрлихиозами. *Известия Самарского научного центра РАН* 2015; 17(5): 377-380.
- Брагина Е.А. Риск заражения людей моноцитарным эрлихиозом и гранулоцитарным анаплазмозом в различных ландшафтных подзонах Тюменской области. *Вестник Тюменского государственного университета* 2010; 3: 111-116.
- Логинов С.И. Микроядерный анализ эритроцитов при различных функциональных состояниях организма крупного рогатого скота. *Сибирский вестник сельскохозяйственной науки* 2003; 3: 73-76.
- McEntee M. Reproductive Pathology of Domestic Mammals. *Elsevier Science* 2012; 2: 408 p.
- Теплова Е.И., Чвалун В.А., Кошкина Н.А., Мишенина Е.В. Хроническое течение анаплазмоза у племенных баранов при экспериментальном заражении. *Труды СНИИЖиК* 2004; 2(2): 128-136.
- World Health Organization. WHO Laboratory Manual for the Examination of Human Semen and Semen-Cervical Mucus Interaction. 3rd edition. Cambridge: Cambridge University Press; 1992. 124 p.
- Check JH, Adelson HG, Schubert BR, Bollendorf A. Evaluation of sperm morphology using Kruger's strict criteria. *Arch Androl* 1992; 28(1): 15-17.
- Ильинских Н.Н., Ксенц А.С., Ильинских Е.Н., Манских В.Н., Васильев С.А., Ильинских И.Н. Микроядерный анализ в оценке цитогенетической нестабильности. Томск: изд-во ТГПУ; 2011; 234 с.
- Боровиков В.П., Боровиков И.П. Статистический анализ и обработка данных в среде Windows. М.: «Филинь»; 1997; 608 с.
- Ильинских Н.Н., Васильев С.А., Кравцов В.Н. Микроядерный тест в скрининге и мониторинге мутагенов. Saarbrucken (Deutschland): LAP LAMBERT Academic Publishing GmbH&Co.KG; 2011; 216 с.
- Ченцов Ю.С. Введение в клеточную биологию. М.: Академкнига. 2004; 284 с
- Thomas V, Samanta S, Fikrig E. Anaplasma phagocytophilum Increases Cathepsin L Activity, thereby Globally Influencing Neutrophil Function. *Infection and Immunity* 2008; 76(11): 4905-4912. <http://doi:10.1128/IAI.00851-08>
- Goyal S. Involvement of Cathepsin in Mitochondrial Apoptosis by P-Phenylenediamine Under Ambient UV Radiation. *J Hazard Mater* 2015;300: 415-425. <http://doi:10.1016/j.jhazmat.2015.07.032>
- Swift BL, Reeves JD, Thomas GM. Testicular degeneration and libido loss in beef bulls experimentally inoculated with anaplasma marginale. *Theriogenology* 1979; 11(4):277-290.
- Афанасьева М.В. Гранулоцитарный анаплазмоз человека: особенности клинических проявлений в России. *Инфекционные болезни* 2006; 4(2): 24-28.
- Ильинских Н.Н., Ильинских И.Н. Бочаров Е.Ф. Цитогенетический гомеостаз и иммунитет. Новосибирск: Наука; 1986; 256 с.
- Bakken JS, Dumler JS. Human Granulocytic Anaplasmosis. *Infect Dis Clin North Am* 2015; 29(2): 341-355. <http://doi:10.1016/j.idc.2015.02.007>
- Sinclair SH, Rennoll-Bankert KE, Dumler JS. Effector bottleneck: microbial reprogramming of parasitized host cell transcription by epigenetic remodeling of chromatin structure. *Front Genet* 2014; 14: 126-132.<http://doi:10.3389/fgene.2014.00274>
- Thonneau P, Marchand S, Tallec A, Ferial ML, Ducot B, Lansac J, et al. Incidence and main causes of infertility in a resident population (1, 850, 000) of three French regions. *Hum Reprod* 1991; 6: 811-816.

## REFERENCES (1-3, 5, 8-11, 15, 16)

- Il'inskikh E.N., Lukashova L.V., Lepekhin A.V., Zamyatina E.V., Portnyagina E.V., Poltoratskaya T.N., i dr. Kliniko-epidemiologicheskie aspekty mikst- i mono-infektsiy, vyzvannykh erlichiozami. [Clinical and epidemiological aspects of mixed and mono-infections caused by erlichiosis] *Izvestiya Samarskogo nauchnogo tsentra RAN* 2015; 17(5): 377-380. (In Russian)
- Bragina E.A. Risk zarazheniya lyudey monotsitarnym erlichiozom i granulotsitarnym anaplazmozom v razlichnykh landshaftnykh podzonakh Tyumenskoy oblasti. [The risk of human infection with monocytic erlichiosis and granulocyte anaplasmosis in various landscape subzones of the Tyumen region] *Vestnik Tyumenskogo gosudarstvennogo universiteta* 2010; 3: 111-116. (In Russian)
- Loginov S.I. Mikroyadernyy analiz eritrotsitov pri razlichnykh funktsional'nykh sostoyaniyakh organizma krupnogo rogatogo skota. [Micronuclear analysis of erythrocytes in various functional states of bovine organism] *Sibirskiy vestnik sel'skokhozyaystvennoy nauki* 2003; 3: 73-76. (In Russian)
- Teplava E.I., Chvalun V. A., Koshkina N. A., Mishenina E. V. Hronicheskoe techenie anaplazmoza u plemennykh baranov pri eksperimentalnom zarazhenii. [Chronic anaplasmosis in pedigree rams during experimental infection] *Trudy SNIIZhik* 2004; 2(2): 128-136. (In Russian)
- Il'inskikh N.N., Ksents A.S., Il'inskikh E.N., Manskikh V.N., Vasil'ev S.A., Il'inskikh I.N. Mikroyadernyy analiz v otsenke tsitogeneticheskoy nestabil'nosti. [Micronuclear analysis in assessing cytogenetic instability] Tomsk: izd-vo TGPU; 2011; 234 s. (In Russian)
- Borovikov V.P., Borovikov I.P. Statisticheskii analiz i obrabotka dannykh v srede Windows. [Statistical analysis and data processing in the Windows environment] M.: "Filin"; 1997; 608 s. (In Russian)
- Il'inskikh N.N., Vasil'ev S.A., Kravtsov V.N. Mikroyadernyy test v skrininge i monitoringe mutagenov. [Micro-nuclear test in screening and monitoring of mutagens] Saarbrucken (Deutschland): LAP LAMBERT Academic Publishing GmbH&Co.KG; 2011; 216 s. (In Russian)
- Chentsov Yu.S. Vvedenie v kletochnyuyu biologiyu. [Introduction to Cell Biology] M.: Akademkniga. 2004; 284 s (In Russian)
- Afanas'eva M. V. Granulotsitarnyy anaplazmoz cheloveka: osobennosti klinicheskikh proyavleniy v Rossii. [Granulocyte anaplasmosis of a person: features of clinical manifestations in Russia] *Infektsionnye bolezni* 2006; 4(2): 24-28.
- Il'inskikh N.N., Il'inskikh I.N., Bocharov E.F. Tsitogeneticheskii gomeostaz i immunitet. [Cytogenetic homeostasis and immunity] Novosibirsk: Nauka; 1986; 256 s. (In Russian)

# Уровень показателей прооксидантно-антиоксидантного равновесия у детей с гематурической формой хронического гломерулонефрита

**Р.О. Бегляров**

Азербайджанский медицинский университет, г. Баку, Азербайджан

## Сведения об авторах:

Бегляров Рауф Орудж оглы – к.м.н., доцент кафедры пропедевтики детских болезней Азербайджанского медицинского университета; email: rbaylarov@mail.ru  
Beglyarov Rauf Oruj oghlu – PhD, Associate Professor of Propaedeutics Department of Children's Diseases of Azerbaijan Medical University; email: rbaylarov@mail.ru

**Г**ематурический хронический гломерулонефрит является одним из самых распространенных в детском возрасте и в то же время наименее изученным заболеванием почек. По данным литературы гематурическая форма в структуре хронического гломерулонефрита (ХГН) встречается у 22,1-24,1% детей [1,2]. В настоящее время выявлено, что через 13,5 лет от начала гематурической ХГН у 13,6% детей отмечается развитие хронической почечной недостаточности I стадии, а по другим данным, через 15 лет течения заболевания у 11,0-15,5% детей развивается терминальная стадия хронической почечной недостаточности [1,3,4]. Ранее прогноз данной формы ХГН рассматривался как благоприятный [5,6].

Одним из ведущих механизмов развития заболеваний в целом, и ХГН в частности, является оксидативный стресс, в основе которого лежит избыточная, неконтролируемая выработка активных форм кислорода [7,8].

В настоящее время изучению свободнорадикальных процессов, которые объективно отражают тяжесть течения заболевания, придается большое значение. Одним из важных звеньев неспецифической резистентности организма является состояние антиоксидантной системы (АОС) и прооксидантной системы, находящей свое отражение в показателях перекисного

окисления липидов (ПОЛ). Установлено, что с течением процесса происходит истощение пула эндогенных антиоксидантов, что имеет существенное значение для дальнейшей активации процессов ПОЛ [6,9]. Исследования показали, что у детей ПОЛ и состояние АОС в крови могут меняться в зависимости от реактивности организма и влияния различных средовых факторов. В норме у здоровых детей поддерживается сбалансированное соотношение между ними [6,9]. Недостаточная изученность активности патологического процесса гематурического ХГН, противоречивость имеющихся данных определяет актуальность этой проблемы.

Целью исследования явилось исследование интенсивности ПОЛ и состояние АОС у детей с гематурической формой хронического гломерулонефрита.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Обследовано 126 детей. Основную группу составили 96 детей с гематурической формой ХГН, контрольную группу – 30 детей без ХГН. В группе с ХГН мальчиков было 58 (60,4%), девочек – 38 (39,6%). Возраст детей колебался от 7 до 15 лет, средний возраст – 12,06±2,14 лет. В возрасте 7-10 лет было 44 (45,8%), 11-15 лет – 52 (54,2%) детей. Длительность заболевания в среднем составила 4,12±1,77 лет. В контрольной группе мальчиков было 19

(63,3%), девочек – 11 (36,7%), средний возраст – 10,7±5,11 лет.

Стадия клинической ремиссии отмечалась у 53 (55,2%), обострение ХГН наблюдалось у 43 (44,8%) пациентов.

Применены общеклинические, биохимические и инструментальные (ультразвуковые – УЗИ) методы исследования. Выраженность гематурии определяли проведением пробы по Нечипоренко. Число эритроцитов не более 10x10<sup>6</sup>/л считали незначительной гематурией, количество эритроцитов в диапазоне от 10x10<sup>6</sup>/л до 60x10<sup>6</sup>/л – считали умеренной гематурией, количество эритроцитов более 60x10<sup>6</sup>/л – выраженной гематурией.

Интенсивность ПОЛ оценена по уровню продуктов: первичных – диеновых конъюгатов (ДК) и вторичных – малонового диальдегида (МДА). Определение ДК проводили в гексановых экстрактах сыворотки крови с помощью спектрофотометрии [10]; МДА – в тесте с тиобарбитуровой кислотой [11]. Состояние АОС определяли по активности каталазы, по уровню восстановленного глутатиона (GSH), активности глутатионпероксидазы (ГПО) и – глутатионредуктазы (ГР). Активность каталазы определяли по образованию перекиси водорода с молибдатом аммония [12]; концентрацию GSH – по изменению оптической плотности по методике G.L. Ellman [13]; ГПО – по методу А.Р. Гавриловой [14]; ГР – по В.С. Асатиани [15]. Показатели АОС опре-

деляли в плазме крови и эритроцитах.

Для выделения эритроцитов венозную кровь с гепарином центрифугировали 20 мин при 3000 об/мин, после чего отбирали плазму, а оставшуюся эритроцитарную массу промывали физиологическим раствором трижды и центрифугировали по 15 минут при 3000 об/мин. Супернатант отделяли. Для более плотной упаковки клеток последнее центрифугирование проводили в течение 20 мин. Активность ГПО и ГР оценивали по снижению экстинкции за 1 мин при  $\lambda=340$  нм, что соответствовало снижению концентрации кофермента НАДФН. Активность всех ферментов пересчитывали на концентрацию белка в пробе (Б). Концентрацию белка оценивали на фотокалориметре при  $\lambda=600$  нм. Расчет активности фермента производился по формуле:

$$\frac{\Delta E \cdot V \cdot 10^9}{B \cdot M}$$

где:  $\Delta E$  – изменение экстинкции за 1 минуту;  $V$  – объем кюветы (2 мл для ГР и 1 мл для ГПО);  $B$  – концентрация белка в пробе;  $M$  – коэффициент молярной экстинкции ( $M$  – для ГПО и для ГТ).

Статистическую обработку результатов осуществляли путем использования стандартных пакетов программы Statistica version 6,0 (США). Рассчитывали среднее значение ( $M$ ), стандартную ошибку ( $m$ ) и стандартное отклонение ( $\delta$ ). Средние значения представлены в виде  $M \pm m$ . Использованы параметрический критерий признаков  $t$  Стьюдента и непараметрический –  $U$ -критерий Манна-Уитни. Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез принимался  $p < 0,05$ .

## РЕЗУЛЬТАТЫ

Результаты исследования показали, что у 52 (54,2%) пациентов имела отягощенная наследственность по заболеваниям органов мочевой

системы. По данным анамнеза дети часто болели ОРВИ (60,4%), ангиной (28,1%), гриппом (11,5%). У 34 (35,4%) пациентов ХГН сопровождалась аллергическими заболеваниями, у 18 (18,8%) – заболеваниями желудочно-кишечного тракта, у 10 (10,4%) – глистными инвазиями.

По данным УЗИ почек у 70 (72,9%) пациентов изменений в почках не визуализировалось, у 16 (16,7%) – отмечалась гиперэхогенность коркового вещества и у 10 (10,4%) больных – увеличение размеров почек. Характерными изменениями в общем анализе крови был низкий гемоглобин – у 57,2%; в общем анализе мочи – эритроцитурия у всех (100%), протеинурия – у 86,4%, кристаллурия – у 84,4%, лейкоцитурия – у 47,9%, цилиндрурия – у 30,2% пациентов. В пробе по Нечипоренко незначительная эритроцитурия отмечалась у 18 (18,7%), умеренная – у 20 (20,8%), выраженная – у 58 (60,4%) больных, незначительная лейкоцитурия выявлена у 37 (38,5%), умеренная – у 8 (8,3%), выраженная – у 1 (1,0%) пациента.

Дети основной группы с обострением гематурического ХГН на момент обследования отмечали боли в животе (20,8%) и в пояснице (19,8%), макрогематурию (32,3%), астению (36,4%). У больных в стадии ремиссии отмечались боли в животе (16,7%) и пояснице (10,4%). У пациентов в стадии обострения эритроцитурия в среднем составила  $181,6 \pm 33,8$  в п/зр, в стадии ремиссии –  $42,8 \pm 10,4$  в п/зр ( $p < 0,01$ ). У всех 43

пациентов с обострением ХГН в разовых порциях мочи определялся белок, у пациентов в стадии ремиссии протеинурия наблюдалась в 39,6% случаев.

Исходя из современных представлений о сущности патологических процессов, которые основываются на признании ведущей роли повреждения клеточных мембран, нами изучено содержание продуктов ПОЛ, представляющих информацию о протекающих свободно-радикальных реакциях, поддерживаемых специализированными системами. Результаты изучения содержания продуктов ПОЛ в плазме и эритроцитах приведены в таблице 1.

Как видно из таблицы 1, содержание ДК, являющегося первичным продуктом ПОЛ, в плазме крови и в эритроцитах пациентов практически не отличалось от контрольного. Напротив, концентрация вторичного продукта ПОЛ – МДА и в плазме, и в эритроцитах превышала контрольный уровень в среднем на 76,9% ( $p < 0,01$ ) и 58,3% ( $p < 0,05$ ) соответственно. При этом более высокие значения МДА отмечались у пациентов с активной фазой процесса (рис. 1).

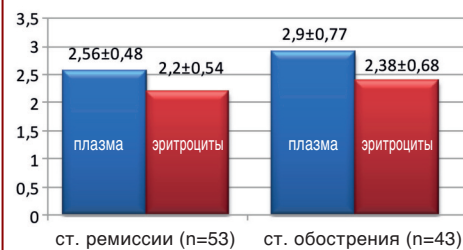


Рис. 1. Средний уровень МДА (мкмоль/л) в плазме и эритроцитах у детей с гематурической ХГН при обострении (n=43) и в стадии ремиссии (n=53)

Таблица 1. Уровень диеновых конъюгатов и малонового диальдегида в крови у обследованных детей

Показатель		Основная группа (n=96)	Контрольная группа (n=30)
ДК, мкмоль/мл	плазма	0,83 ± 0,22	0,80 ± 0,11
	эритроциты	0,72 ± 0,16	0,68 ± 0,06
МДА, мкмоль/л	плазма	2,83 ± 0,61*	1,60 ± 0,34
	эритроциты	2,39 ± 0,55*	1,51 ± 0,08

\*статистическая достоверность различий между группами ( $p < 0,05$ )



Как видно из таблицы 2, активность каталазы в сравнении с контрольной величиной была незначительно снижена в плазме (на 7,9%) и достоверно – в эритроцитах (на 40,4%,  $p<0,05$ ). Также выявлялось снижение активности глутатионовых ферментов. Наиболее выраженная разница относительно контрольного уровня отмечалась в отношении фермента глутатионредуктазы (ГР). Активность этого фермента в плазме в среднем была снижена на 42,9% ( $p<0,05$ ), в эритроцитах – на 48,1% ( $p<0,05$ ). Активность другого фермента данной редокс-системы – глутатионпероксидазы (ГПО) в сравнении с контрольным показателем была снижена в плазме и в эритроцитах почти одинаково – в среднем на 32,5% ( $p<0,05$ ) и на 32,1% ( $p<0,05$ ) соответственно. Уровень восстановленного глутатиона (GSH) в сравнении с контрольным уровнем был ниже на 26,5% ( $p<0,05$ ) и на 43,9% ( $p<0,05$ ) соответственно в плазме и в эритроцитах.

При сравнительном анализе величин показателей АОС у пациентов в стадии клинической ремиссии и обострения патологического процесса выявлено более выраженное снижение показателей этой системы у последних (табл. 3).

При анализе полученных данных выявлено, что активность каталазы в плазме крови при обостренном и необостренном процессе существенно не отличалась и была незначительно ниже контрольной группы. В тоже время в эритроцитах активность данного фермента у пациентов с клинической ремиссией относительно пациентов с обострением была выше на 16,0% и ниже контрольной величины на 31,1% ( $p<0,05$ ). Средняя активность фермента в эритроцитах у пациентов с обострением ХГН была также ниже контрольного показателя на 40,6% ( $p<0,05$ ). Максимальное содержание восстановленного глутатиона в плазме и эритроцитах отмечалось у детей с клинической

ремиссией и минимальное – с обострением ХГН и в обеих группах уровень GSH было достоверно ниже, чем в контрольной группе. Активность плазменного и эритроцитарного ГПО при активном и неактивном течение ХГН практически не различались, но были достоверно ниже контрольной ( $p<0,05$ ). Аналогичная ситуация наблюдалась и в отношении уровня ГР. Активность этого фермента в плазме и в эритроцитах при клинической ремиссии и обострении ХГН между собой существенно не различались, но достоверно снижены ( $p<0,05$ ) относительно контрольных показателей.

Следовательно, у детей с обострением ХГН гематурической формы из исследованных ферментов наиболее существенное различие наблюдалось в отношении ГПО и ГР. Активность этих ферментов по сравнению с контрольным уровнем была снижена, соответственно, на 33,0 и 52,4% ( $p<0,05$ ) в плазме и на 32,6 и 49,1% в эритроцитах ( $p<0,05$ ). При этом, плазменная активность ГПО и ГР была ниже эритроцитарной. Содержание GSH в эритроцитах было более сниженным (на 49,1%,  $p<0,05$ ), чем в плазме (на 29,3%,  $p<0,05$ ).

## ОБСУЖДЕНИЕ

Таким образом, результаты проведенного исследования указывают на выраженное развитие окислительного стресса при гематурической форме ХГН, о чем свидетельствуют процессы ПОЛ и истощение пула антиоксидантной системы защиты. Отметим, что данные литературы подтверждают важную роль процессов ПОЛ и АОС в повреждении почечных структур. Исследование процесса свободнорадикального окисления ведется и в педиатрической нефрологии, в том числе и при ГН [7]. В литературе приводятся сведения о том, что повышение уровня показателей ПОЛ может служить предиктором прогрессирования заболеваний почек, поэтому определение показателей проокси-

Таблица 2. Показатели АОС у детей с гематурической формой ХГН

Показатели		Группы	
		Основная группа (n=96)	Контрольная группа (n=30)
Каталаза, ед/мл	плазма	51,2±1,38	55,6±1,90
	эритроциты	1217,4±22,44*	2043,1±12,5
GSH, нмоль/мл мкмоль/мл	плазма	13,3±1,22*	18,1±1,84
	эритроциты	0,87±0,11*	1,55±0,10
ГПО, нмоль/мин на 1 мг белка	плазма	1,31±0,08*	1,94±0,04
	эритроциты	5,08±0,57*	7,48±0,47
ГР, нмоль/мин на 1 мг белка	плазма	0,24±0,06*	0,42±0,03
	эритроциты	1,10±0,31*	2,12±0,14

\*статистическая достоверность различий между группами ( $p<0,05$ )

Таблица 3. Показатели АОС у больных с гематурической формой ХГН на фоне ремиссии и обострения

Показатели		Основная группа (n=96)		Контрольная группа (n=30)
		в стадии ремиссии (n=53)	в стадии обострения (n=43)	
Каталаза, ед/мл	плазма	53,0±2,04	51,26±1,07	55,6±1,90
	эритроциты	1407,2±38,8*	1212,8±29,6*	2043,1±12,5
GSH, нмоль/мл мкмоль/мл	плазма	13,8±1,46*	12,8±1,38*	18,1±1,84
	эритроциты	0,88±0,17*	0,84±0,16*	1,55±0,10
ГПО, нмоль/мин на 1 мг белка	плазма	1,31±0,04*	1,30±0,07*	1,94±0,04
	эритроциты	5,12±0,82*	5,04±0,66*	7,48±0,47
ГР, нмоль/мин на 1 мг белка	плазма	0,25±0,04*	0,22±0,06*	0,42±0,03
	эритроциты	1,12±0,34*	1,08±0,27*	2,12±0,14

\* статистическая достоверность различий между группами больных и контрольной группой ( $p<0,05$ )

дантно-антиоксидантного состояния является важным фактором, влияющим на течение и прогрессирование ГН [8]. Полученные нами результаты согласуются с этими данными. Об этом свидетельствовала разница концентрации МДА, которая в плазме и в эритроцитах у детей с обострением была выше величин вне обострения. Следует отметить, что МДА – это вторичный продукт ПОЛ, увеличение которого провоцирует синдром интоксикации [6]. Повышение уровня МДА свидетельствует об усилении ПОЛ, что способствует изменениям в функциях мембраны клетки, а также структурной дезорганизации ДНК клетки [6,7]. При этом возрастание уровня МДА и ДК в эритроцитах происходит на фоне снижения активности системы глутатиона. Сравни-

тельный анализ показателей контрольной группы и группы с обострением позволил получить достоверные результаты, подтверждающие наличие прооксидантно-антиоксидантного дисбаланса у детей с гематурической формой ХГН. Анализируя полученные результаты, можно наблюдать, что высокая интенсивность ПОЛ не может быть остановлена сниженными компонентами АОС, что не позволяет поддерживать состояние мембран и соответственно мембранозависимых компонентов на нужном уровне, поскольку избыточное накопление первичных и особенно вторичных продуктов ПОЛ, имеющее место при ХГН, которые вызывают нарушение проницаемости структур и функции биомембран, повреждение липидов, белков, нуклеиновых кислот, изменение био-

энергетики и т.д. [7,8]. Результаты исследования и литературные данные свидетельствуют о том, что в большинстве случаев одним из механизмов развития патологического процесса и его хронизации является дисбаланс в системе перекисного каскада с ослаблением АОС.

Содержание МДА в плазме крови и эритроцитах, а также показатели активности АОС являются дополнительными компонентами в комплексном обследовании детей с ХГН, характеризующими степень патологического процесса.

Таким образом, у детей с гематурической формой ГН отмечается повышение вторичного продукта ПОЛ – МДА и снижение глутатинового звена АОС, особенно выраженное при обостренном течении заболевания. ■

**Ключевые слова:** хронический гломерулонефрит, гематурическая форма, дети, перекисное окисление липидов, антиоксидантная система.

**Key words:** chronic glomerulonephritis, mixed form, kids, children, lipid peroxidation, antioxidant system, prooxidant-antioxidant balance.

**Резюме:**

*Цель* – исследование интенсивности перекисного окисления липидов (ПОЛ) и антиоксидантной системы (АОС) у детей с гематурической формой хронического гломерулонефрита.

*Методы.* Обследовано 126 детей, из которых основную группу составили 96 детей с гематурической формой ХГН, контрольную группу – 30 детей без ХГН. В группе с ХГН средний возраст – 12,06±2,14 лет. Стадия клинической ремиссии отмечалась у 53 (55,2%), обострение ХГН – у 43 (44,8%) пациентов. Применены клинические, лабораторные и инструментальные методы исследования. Определены уровни диеновых конъюгатов (ДК), малонового диальдегида (МД), восстановленного глутатиона (ВГ), активности каталазы (АК), глутатионпероксидазы (ГПО), глутатионредуктазы (ГР) в плазме крови и эритроцитах.

*Результаты.* Содержание ДК в плазме и в эритроцитах практически не отличалось от контрольного. Концентрация МДА и в плазме, и в эритроцитах превышала контрольный уровень в среднем на 76,9% ( $p < 0,01$ ) и 58,3% ( $p < 0,05$ ) соответственно, причем более высокие значения МДА отмечались при активной фазе. Активность каталазы достоверно снижена в эритроцитах (на 40,4%,  $p < 0,05$ ). Активность ГР в плазме в среднем была снижена на 42,9% ( $p < 0,05$ ), в эритроцитах – на 48,1% ( $p < 0,05$ ), активность ГПО в сравнении с контрольным показателем была снижена в плазме и в эритроцитах в среднем

**Summary:**

**Level of indicators in prooxidant-antioxidant equilibrium in children with hematuric form of chronic glomerulonephritis**

*P.O. Beglyarov*

The goal is to study the intensity of LPO and AOS in children with a hematuric form of chronic glomerulonephritis. Methods. A total of 126 children were examined, of which the main group consisted of 96 children with the hematuric form of CGN, and the control group included 30 children without CGN. The average age is 12.06 ± 2.14 years. The stage of clinical remission was noted in 53 (55.2%), exacerbation of CGN – in 43 (44.8%) patients. Clinical, laboratory and instrumental methods of research have been applied. The levels of diene conjugates, malonic dialdehyde, reduced glutathione, catalase activity, glutathione peroxidase, glutathione reductase in blood plasma and erythrocytes were determined. Results. The content of DK in plasma and in erythrocytes practically did not differ from the control one. The concentration of MDA in both plasma and erythrocytes exceeded the reference level by 76.9% ( $p < 0.01$ ) and 58.3% ( $p < 0.05$ ), respectively, with higher MDA values in the active phase. Catalase activity is significantly decreased in erythrocytes (by 40.4%,  $p < 0.05$ ). The activity of GR in the plasma was reduced by an average of 42.9% ( $p < 0.05$ ), in erythrocytes – by 48.1% ( $p < 0.05$ ), the activity

на 32,5% ( $p < 0,05$ ) и на 32,1% ( $p < 0,05$ ), соответственно. Уровень GSH в сравнении с контрольным был ниже на 26,5% ( $p < 0,05$ ) и на 43,9% ( $p < 0,05$ ) соответственно в плазме и в эритроцитах. Минимальные значения параметров АОС отмечались при обострении ХГН.

**Выводы.** У детей с гематурической формой гломерулонефрита отмечается повышение вторичного продукта ПОЛ – МДА и снижение глутатионового звена АОС, особенно выраженное при обостренном течении заболевания. Уменьшение содержания GSH и изменение активности ГПО и ГР свидетельствует о нарушении редокс-потенциала.

Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

of GPO was reduced in plasma and in the control erythrocytes an average of 32.5% ( $p < 0.05$ ) and 32.1% ( $p < 0.05$ ), respectively. The GSH level was lower by 26.5% ( $p < 0.05$ ) and 43.9% ( $p < 0.05$ ), respectively, in plasma and in erythrocytes, compared with the control one. The minimum values of the AOS parameters were noted with aggravation of CGN. Conclusions. In children with a hematuric form of GI, there is an increase in the secondary product of LPO-MDA and a decrease in glutathione unit of AOS, especially pronounced in acute disease. A decrease in the content of GSH and a change in the activity of GPO and GR indicates a violation of the redox potential.

Author declare lack of the possible conflicts of interests.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Лоскутова С.А., Чупрова А.В., Мовчан Е.А. Выживаемость больных первичным гломерулонефритом, дебютировавшим в детском возрасте. *Педиатрия* 2005;(4):29-33.
2. Ни А., Лучанинова В.Н. Результаты катamnестического наблюдения детей, перенесших гломерулонефрит. *Педиатрия* 2009;87(3):39-42.
3. Swaminathan S, Shah SV. Novel approaches targeted toward oxidative stress for the treatment of chronic kidney disease. *Cur Opin Nephrol Hypertens* 2008;2(17): 143-148.
4. Yata N, Nakanishi K, Shima Y, Togawa H, Obana M, Sako M, et al. Improved renal survival in Japanese children with IgA nephropathy. *Pediatr nephrol* 2008;23(6):905-912.
5. Герасименко О.Н. Хронический гломерулонефрит (гематурическая форма) в детском возрасте: клинико-морфологические особенности и прогностические факторы. *Здоровье ребенка* 2011;(4):22-26.
6. Игнатова М.С. Гломерулопатии у детей. *Педиатрия* 2011;90(3):125-127.
7. Конюшевская А.А. Состояние перекисного окисления липидов и антиоксидантной защиты при остром гломерулонефрите у детей, проживающих в экологически неблагоприятном регионе. *Здоровье ребенка* 2011;(3):23-27.
8. Hastings MC, Wyatt RJ, Santos NM. Renal survival in pediatric patients with IgA nephropathy. *Pediatr nephrol* 2007;22 (2):317-318.
9. Лучанинова В.Н. Актуальные вопросы детской нефрологии. Владивосток: Медицина ДВ. 2012.
10. Каган В.Е., Орлов В.Н., Прилипко Л.Л. Проблема анализа эндогенных продуктов перекисного окисления липидов. М.: Наука. 1986.
11. Андреева Л.И., Кожемякин Л.А., Кишкун А.А. Модификация метода определения перекисей липидов в тесте с тиобарбитуровой кислотой. *Лабораторно дело* 1988;(11):41-43.
12. Королюк М.А., Иванова Л.И., Майорова И.Г. Метод определения активности каталазы. *Лабораторное дело* 1988;(1):16-17.
13. Ellum G.L. Tissue sulfhydryl groups. *Arch Biochem Biophys* 1959;82(1):70-77.
14. Гаврилова А.Р., Хмара Н.Ф. Определение активности глутатионпероксидазы эритроцитов при насыщающих концентрациях субстратов. *Лабораторное дело* 1986;(12):21-24.
15. Асатиани В.С. Ферментные методы анализа. М.: Наука. 1969.

## REFERENCES (1, 2, 5-7, 9-12, 14, 15)

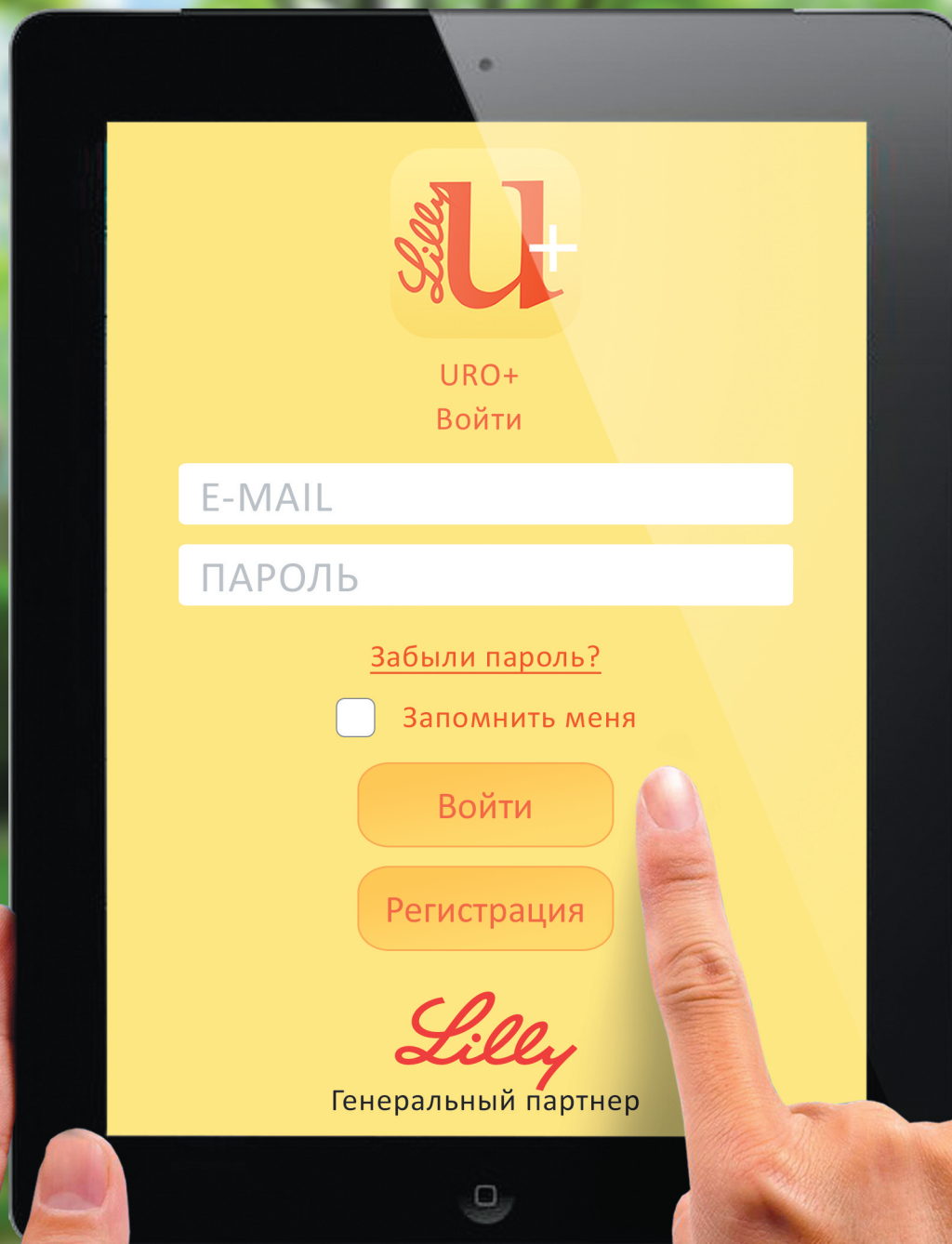
1. Loskutova S.A., Chuprova A.V., Movchan E.A. Survival of patients with primary glomerulonephritis, debuted in childhood. *Pediatrics* 2005; 4:29-33. (in Russian).
2. Ni A., Luchaninova V.N. Results of follow-up of children undergoing glomerulonephritis. *Pediatrics* 2009;87(3):39-42. (in Russian).
5. Gerasimenko O.N. Chronic glomerulonephritis (hematuric form) in childhood: clinical and morphological features and prognostic factors. *Zdorov'e rebenka* 2011;(4): 22-26. (in Russian)
6. Ignatova M.S. Glomerulopathy in children. *Pediatrics* 2011;90 (3):125-127. (in Russian).
7. Konyushevskaya A.A. The state of lipid peroxidation and antioxidant protection in acute glomerulonephritis in children living in an ecologically unfavorable region. *Zdorov'e rebenka* 2011; 30 (3): 23-27. (in Russian).
9. Luchanova V.N. Topical issues of pediatric nephrology. Vladivostok: Meditsina DV. 2012. (in Russian).
10. Kagan V.E., Orlov V.N., Prilipko L.L. The problem of analysis of endogenous products of lipid peroxidation. M.: Nauka. 1986. (in Russian).
11. Andreeva L.I., Kozhemyakin L.A., Kishkun A.A. Modification of the method for the determination of lipid peroxides in the test with thiobarbituric acid. *Laboratorno delo* 1988; 11: 41-43. (in Russian).
12. Korolyuk M.A., Ivanova L.I., Maiorova I.G. Method for the determination of catalase activity. *Laboratornoe delo* 1988; 1: 16-17. (in Russian).
14. Gavrilova A.R., Khmara N.F. Determination of erythrocyte glutathione peroxidase activity at saturating concentrations of substrates. *Laboratornoe delo* 1986; 12: 21-24. (in Russian).
15. Asatiani V.S. Enzymatic methods of analysis. M.: Nauka. 1969. (in Russian).





## Мобильное приложение для урологов

*Всегда в курсе всех  
урологических новостей!*



App Store



Google play

# 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 следующий:

- 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)







**«Печальные следствия, к которым приводит наглость шарлатанов, заставляют нас ценить врачей и искусство врачевания; врачи не препятствуют нам умирать, а шарлатаны нас убивают....»**

**Жан де Лабрюйёр (1645-1696)  
философ-моралист**



**Москва 2018**  
**www.esuro.ru**

Журнал «Экспериментальная и клиническая урология»  
включен в обновленный Перечень ВАК от 2017 года.

