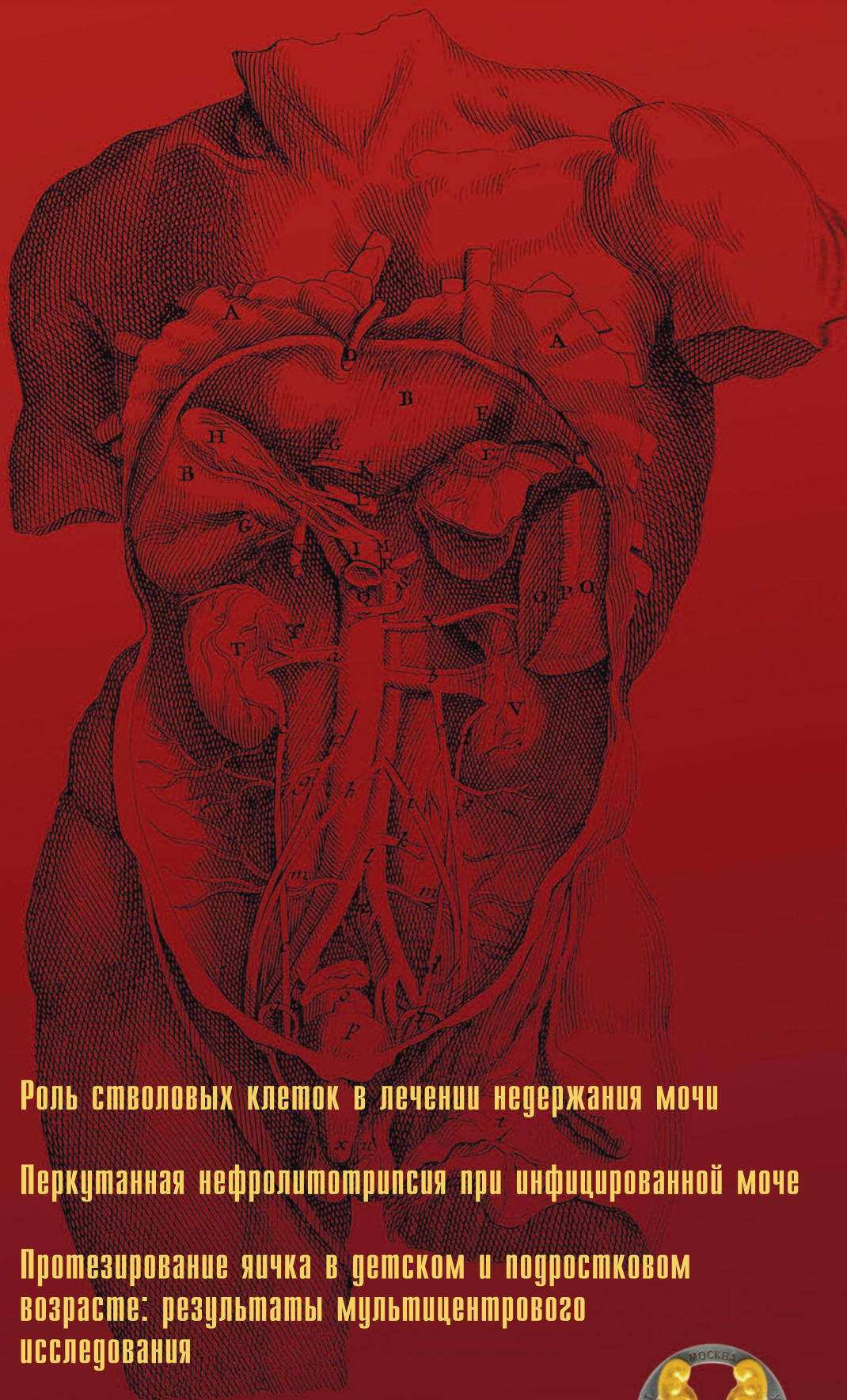


# УРОЛОГИЯ



Роль стволовых клеток в лечении недержания мочи

Перкутанная нефролитотрипсия при инфицированной моче

Протезирование яичка в детском и подростковом возрасте: результаты мультицентрового исследования

Преждевременная эякуляция — современное состояние проблемы





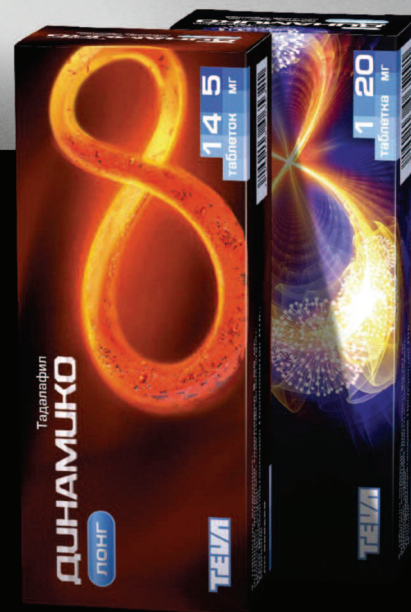


ЖИЗНЬ ДАЁТ ПОВОДЫ  
ДЛЯ СТРЕССА.  
ВЫ ДАЁТЕ  
ПОВОД ДЛЯ СЧАСТЬЯ

**ДИНАМИКО**  
ЛОНГ

ТАДАЛАФИЛ 5 МГ, 20 МГ

СЕКСУАЛЬНУЮ ЖИЗНЬ МОЖНО  
ИГНОРИРОВАТЬ  
ИЛИ ПРОЛОНГИРОВАТЬ.



ДИНАМИКО ЛОНГ. Краткая инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения. Регистрационный номер: ЛП-003558. Торговое название: ДИНАМИКО ЛОНГ. МНН: тадалафил. Лекарственная форма: таблетки, покрытые пленочной оболочкой. Фармакотерапевтическая группа: средство лечения эректильной дисфункции – ФДЭ5-ингибитор. Показания к применению: эректильная дисфункция. Противопоказания (полная информация – см. Инструкцию по применению): Гиперчувствительность к тадалафилу или любому другому компоненту препарата; одновременное применение тадалафила, нитратов и нитратоподобных лекарственных препаратов; наличие противопоказаний к сексуальной активности у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями; потеря зрения вследствие неартериальной передней ишемической нейропатии зрительного нерва; одновременный прием доксазозина, а также лекарственных препаратов для лечения эректильной дисфункции; ежедневное (более 2 раз в неделю) применение у пациентов с тяжелой почечной недостаточностью; недостаточность лактазы, непереносимость лактозы и глюкозо-галактозная мальабсорбция; детский возраст до 18 лет. Способ применения и дозы (полная информация – см. Инструкцию по применению): внутрь, независимо от приема пищи. Рекомендованная доза составляет 10 мг перед предполагаемым половым актом, в случае неэффективности – 20 мг. Препарат применяют по крайней мере за 30 минут до сексуальной активности. Максимальная частота приема – 1 раз в день. Для пациентов с частой сексуальной активностью рекомендуется применение препарата в дозе 5 мг ежедневно, 1 раз в сутки в одно и то же время. Суточная доза может быть снижена до 2,5 мг в зависимости от индивидуальной чувствительности. Побочные эффекты (полная информация – см. Инструкцию по применению): головная боль, «приливы» крови к лицу, заложенность носа, диспепсия, гастроэзофагеальный рефлюкс, боль в спине, миалгия, боль в конечностях. Срок годности: 2 года. Не применять по истечении срока годности. Отпускается по рецепту. С подробной информацией о препарате можно ознакомиться в инструкции по применению. DYNL-RU-00013-DOK-PHARM Отпускается по рецепту. Предназначено для информирования специалистов здравоохранения. Не предназначено для демонстрации пациентам.

**teva**

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

Реклама



# ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ И КЛИНИЧЕСКАЯ УРОЛОГИЯ

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКОЕ РЕЦЕНЗИРУЕМОЕ ИЗДАНИЕ

№3 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.<br><b>Н.Г. Москалева</b> , к.м.н.<br><b>В.А. Шадеркина</b><br><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., профессор  
**Э.К. Яненко**, д.м.н., профессор

## РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ ЖУРНАЛА

**Ф.А. Акилов**, д.м.н., профессор (республика Узбекистан)  
**М.К. Алчинбаев**, д.м.н., профессор (республика Казахстан)  
**С.Х. Аль-Шукри**, д.м.н., профессор (Санкт-Петербург)  
**А.В. Амосов**, д.м.н., профессор (Москва)  
**А.В. Гудков**, д.м.н., профессор (Томск)  
**И.В. Думбрэвяну**, д.м.н., доцент (Республика Молдова)  
**А.А. Еркович**, д.м.н., профессор (Новосибирск)  
**В.Н. Журавлев**, д.м.н., профессор (Екатеринбург)  
**Е.П. Какорина**, д.м.н., профессор (Москва)

**А.Д. Каприн**, д.м.н., профессор, академик РАН (Москва)  
**В.Л. Медведев**, д.м.н., профессор (Краснодар)  
**А.И. Неймарк**, д.м.н., профессор (Барнаул)  
**Д.М. Ниткин**, д.м.н. (Республика Беларусь)  
**В.Н. Павлов**, д.м.н., профессор, член-корр. РАН (Уфа)  
**Н.И. Тарасов**, д.м.н., профессор (Челябинск)  
**А.Ч. Усупбаев**, д.м.н., профессор (Кыргызская Республика)  
**А.В. Шуляк**, д.м.н., профессор (Украина)

## РЕДАКЦИЯ ЖУРНАЛА

Издательский дом «УроМедиа»

Руководитель проекта  
**В.А. Шадёркина**

Дизайнер  
**О.А. Белова**

Корректор  
**Ю.Г. Болдырева**

## КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

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

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

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

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

Перепечатка материалов разрешается только с письменного разрешения редакции

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

# ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ И КЛИНИЧЕСКАЯ УРОЛОГИЯ

## ОРГАНИЗАЦИЯ УРОЛОГИЧЕСКОЙ ПОМОЩИ

*З.Х. Агамов*

Опыт повышения квалификации врачей городской поликлиники по профилю «Урология» ..... 4

## ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ УРОЛОГИЯ

*Д.М. Ниткин, А.А. Гресь, А.Г. Кветень*

Роль стволовых клеток в лечении недержания мочи: обзор литературы ..... 8

## ОНКОУРОЛОГИЯ

*С.В. Попов, И.Н. Орлов, П.В. Вязовцев,  
М.Б. Борисенков, И.В. Сушина, Е.А. Гринь,  
А.М. Гулько*

Сравнительный анализ различных способов гемостаза при обработке сосудисто-нервных пучков в ходе нервосберегающей внебрюшинной эндовидеохирургической радикальной простатэктомии..... 14

*И.А. Абоян, Ю.Н. Орлов, С.М. Пакус, Д.И. Пакус,  
В.Э. Абоян*

Оптимизация функциональных результатов радикальной простатэктомии. Программы реабилитации пациентов ..... 20

## ЭНДОУРОЛОГИЯ

*И.А. Горгоцкий, Д.Д. Шкарупа, А.Г. Шкарупа,  
Н.П. Ярова, Н.Д. Кубин, А.Д. Петров*

Перкутанная нефролитотрипсия при инфицированной моче: дробить нельзя дренировать..... 28

## МОЧЕКАМЕННАЯ БОЛЕЗНЬ

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

Мочекаменная болезнь и сердечно-сосудистые заболевания: только статистическая связь или общность патогенетических механизмов?..... 34

# EXPERIMENTAL & CLINICAL UROLOGY

## HEALTHCARE IN UROLOGY

*Z.Kh. Agamov*

Experience of training of doctors of the city polyclinic in the profile of urology..... 4

## EXPERIMENTAL UROLOGY

*D.M. Nitkin, F.F. Gres, A.G. Kweten*

The role of stem cells in the treatment of urinary incontinence: literature review..... 8

## ONCOUROLOGY

*S.V. Popov, I.N. Orlov, P.V. Vyazovtsev,  
M.B. Borisenkov, I.V. Sushina, E.A. Grin,  
A.M. Gulko*

A comparative analysis of various methods of hemostasis in the treatment of neurovascular bundles during nerve-sparing extraperitoneal endovideosurgical radical prostatectomy..... 14

*I.A. Aboyan, Yu.N. Orlov, S.M. Pakus, D.I. Pakus,  
V.E. Aboyan*

Optimization of functional results of radical prostatectomy. Rehabilitation programs for patients..... 20

## ENDOUROLOGY

*I.A. Gorgotskiy, D.D. Shkarupa, A.G. Shkarupa,  
N.P. Yarova, N.D. Kubin, A.D. Petrov*

PCNL in positive urine culture: surgery or drain? ..... 28

## UROLITHIASIS DISEASE

*M.Y. Prosyannikov, N.V. Anokhin, S.A. Golovanov,  
V.I. Kirpatovskiy, A.V. Sivkov, O.V. Konstantinova,  
K.V. Ivanov, O.I. Apolikhin*

Urolithiasis and cardiovascular diseases: only a statistical link or a common pathogenetic mechanism?..... 34



**АНДРОЛОГИЯ**

*Т.В. Кулишова, А.И. Неймарк, А.А. Крянга, А.В. Газаматов*

Иммунокорректирующее действие сочетанного воздействия магнитолазерной терапии и красного света в комплексном лечении больных хроническим абактериальным простатитом. .... 42

*С.В. Чигринец, Г.В. Брюхин*

Оценка риска патозооспермии у мужчин при измерении эндокринных дизрапторов – бисфенола А и триклозана в семенной жидкости методом газовой хроматографии с масс-спектрометрией. .... 48

*В.Н. Крупин, А.В. Крупин, А.Н. Белова*

Клинико-морфологические параллели при хроническом бактериальном простатите. .... 52

*С.В. Попов, И.Н. Орлов, П.В. Вязовцев, Е.А. Гринь, А.М. Гулько*

Преждевременная эякуляция – современное состояние проблемы. .... 58

*С.В. Иванов, А.В. Краснов, С.С. Иванов, Б.Ю. Александров, Н.Г. Пилецкий, Р.С. Овчинников, Ю.А. Матвиенко, И.А. Пятницкий, А.Н. Шварц, Е.Ю. Харламов*

Оценка жесткости полового члена с использованием магнитодинамического индикатора давления. .... 68

*С.В. Выборнов, Ф.Р. Асфандияров, К.С. Сеидов, В.А. Круглов*

Антиоксиданты в лечении пациентов с воспалительными заболеваниями мужской репродуктивной системы, осложненными экскреторно-токсической формой бесплодия. .... 74

**КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ**

*Р.Н. Трушкин, А.Е. Лубенников, Д.А. Кувырдин*

Лапароскопическая билатеральная трансплантатаэктомия. Клиническое наблюдение. .... 80

**ДЕТСКАЯ УРОЛОГИЯ**

*И.С. Шорманов, Д.Н. Щедров, С.В. Куликов, С.Ю. Комарова, В.В. Сизонов, И.М. Казанцов, Д.Е. Саблин, Н.В. Марков, А.А. Соболевский, П.Н. Поляков, К.Ю. Окопный*

Опыт протезирования яичка в детском и подростковом возрасте: результаты мультицентрового исследования. .... 84

**ИНФЕКЦИОННО-ВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ**

*Т.С. Перепанова*

Нитрофураны в урологической практике: все ли они одинаковые и почему мы возвращаемся к ним сегодня? .... 91

**ANDROLOGY**

*T.V. Kulishova, A.I. Neimark, A.A. Kryanga, A.V. Gazamatov*

Immunocorrecting effect of combined use of magnetolaser therapy and red light in the complex treatment of patients with chronic nonbacterial prostatitis. .... 42

*S.V. Chigrinets, G.V. Bryukhin*

Pathozoospermia risk assessment at men in measurement of endocrine disruptors – bisphenol A and triclosan in semen by gas chromatography/mass spectrometry. .... 48

*V.N. Krupin., A.V. Krupin, A.N. Belova*

Clinical and morphological parallels in chronic bacterial prostatitis. .... 52

*S.V. Popov, I.N. Orlov, P.V. Vyazovtsev, E.A. Grin, A.M. Gulko*

Premature ejaculation: the current state of the field. .... 58

*S.V. Ivanov, A.V. Krasnov, S.S. Ivanov, B.Yu. Alexandrov, N.G. Piletskiy, R.S. Ovchinnikov, Yu.A. Matvienko, I.A. Pyatnitskiy, A.N. Schwarz, E. Kharlamov*

Assessment of the rigidity of penis using magnetodynamic pressure indicator. .... 68

*S.V. Vybornov, F.R. Asfandiyarov, K.S. Seidov, V.A. Kruglov*

Antioxidants in the treatment of patients with male reproductive system inflammatory disorders complicated by excretory-toxic form of infertility. .... 74

**CLINICAL CASE**

*R.N. Trushkin, A.E. Lubennikov, D.A. Kuvyrdin*

Bilateral laparoscopic removal of the transplanted kidney. Clinical case. .... 80

**PEDIATRIC UROLOGY**

*I.S. Shormanov, D.N. Schedrov, S.V. Kulikov, S.Yu. Komarova, V.V. Sizonov, I.M. Kagantsov, D.E. Sablin, N.V. Markov A.A. Sobolevsky, P.N. Polyakov, K.Yu. Okopny*

Experience of testicular prosthetics in children and adolescents: the results of a multicenter study. .... 84

**URINARY TRACT INFECTION**

*T.S. Perepanova*

Nitrofurans in the urological practice: are they all the same and why are we getting back to them today? .... 91

# Опыт повышения квалификации врачей городской поликлиники по профилю «Урология»

## З.Х. Агамов

Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы «Городская поликлиника № 115 Департамента здравоохранения города Москвы»

### Сведения об авторах:

Агамов З.Х. – к.м.н., заведующий урологическим отделением, Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы «Городская поликлиника № 115 Департамента здравоохранения города Москвы», e-mail: azxur@rambler.ru

Agamov Z. K. – PhD, Head of the urology Department of State budgetary institution of health care of the Moscow «City policlinic No. 115 of Department of health care of the Moscow», e-mail: azxur@rambler.ru

Одной из важных проблем здравоохранения является повышение квалификации медицинских работников. Ведущим фактором, влияющим на качество оказания медицинской помощи, является не наращивание численности медицинского персонала, а наличие квалифицированных специалистов, обладающих высоким профессиональным уровнем знаний и опыта [1].

Причиной некачественной медицинской помощи является, в том числе низкий уровень квалификации медицинского персонала, который приводит к дефектам в организации медицинской помощи. Этому также способствует вынужденная «формализация отношения к проблемам пациента и выполнение, исключительно разрешенных регламентом мероприятий, что ведет к снижению востребованности знаний и квалификации специалиста, так как на первый план выходит соответствие требованиям «поточной» работы [2,3].

К проблемам управления медицинскими кадрами, наряду с низкой заработной платой, социальной незащищенностью, престижем медицинской профессии, относится невысокое качество преподавания в медицинских вузах, низкая эффективность курсов повышения квалификации, несовершенство системы непрерывного медицинского образования [4,5].

В действующей модели первичной медико-санитарной помощи, врач-терапевт, выступает специалистом по многим заболеваниям и диспетчером маршрутизации пациентов. Отражением этого является высокая доля посещений на приемах у врачей-терапевтов пациентов с состояниями и симптомами, при которых назначаются консультации узких специалистов. Такой функционал участкового врача делает эту профессию непривлекательной, снижает уровень их квалификации, является препятствием для повышения качества, доступности и эффективности первичной медико-санитарной помощи [6].

Переход к организации первичной медико-санитарной помощи по принципу врача общей практики, интенсивно реализуемый в настоящее время в Москве, предусматривает значительное расширение функций, выполняемых таким врачом по сравнению с участковыми терапевтами и, как следствие, снижение потребности в консультации узких специалистов. Сложность в организации обучения, отрыв от работы в условиях дефицита кадров, отсутствие возможности одновременной подготовки большого числа врачей, а также невозможность за столь короткий период обучения (6 месяцев – 864 часа) обучить врачей-терапевтов хотя бы частично смежным специальностям, диктует необходимость поиска новых способов повышения квалификации кадров. В свя-

зи с этим, актуальным представляется организация мероприятий по повышению уровня квалификации врачей на рабочем месте.

Цель исследования – изучение возможности повышения квалификации врачей городской поликлиники по профилю «Урология».

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Базой исследования явилась ГБУЗ Городская поликлиника №115 Департамента здравоохранения г. Москвы (ГБУЗ ГП №115 ДЗМ), имеющая в структуре 4 филиала и амбулаторный центр. Численность прикрепленного населения около 280 тыс. человек.

Исследование проведено в несколько этапов в 2017 г.

На первом этапе исследования было проведено групповое интервьюирование врачей (55 врачей-терапевтов и врачей общей практики, 32 врача-специалиста), которое позволило определить основные причины, послужившие поводом к назначению консультации врачей-урологов. Также было проведено групповое интервьюирование врачей урологического отделения (6 врачей-урологов), в ходе которого, были определены основные причины, послужившие поводом для назначения их консультаций врачами других специальностей. Характерной особенностью при направлении пациентов на консультацию к врачу-урологу является от-



существование каких-либо диагностических исследований, назначенных врачами-терапевтами или врачами общей практики до направления к врачу-урологу. Даже минимально выполненное обследование перед направлением на консультацию к урологу, сократило бы время до уточнения диагноза и число посещений врача-уролога, что очень важно в обеспечении доступности медицинской помощи в городской поликлинике. Наряду с этим, в ряде случаев пациенты приходят к врачу-урологу с уже назначенным лечением, зачастую не соответствующим современным клиническим рекомендациям.

По результатам интервьюирования врачей, были определены наиболее частые причины для консультаций врача-уролога:

- отклонения от референсных значений в анализах мочи (общий анализ мочи, анализ мочи по Нечипоренко, посев мочи);

- отклонения от референсных значений в анализах крови (простатоспецифический антиген, креатинин, мочеви́на, моче́вая кислота);

- патологические изменения органов мочеполовой системы, выявленные по результатам инструментальных исследований (ультразвуковые, рентгенологические);

- наличие симптомов, встречающихся при урологических заболеваниях (боль в поясничной области, расстройства мочеиспускания, отеки, повышение артериального давления);

- наблюдение пациента при назначенном ранее лечении урологического заболевания для дальнейшего ведения;

- повторная консультация после обследования.

На основании полученных данных была разработана форма для регистрации работы врача-уролога (табл. 1).

С врачами-урологами был проведен инструктаж о корректном заполнении формы для регистрации посещений.

По данным формы №30 (сведения о медицинской организации) в 2017 году в ГБУЗ ГП № 115 было выполнено 29321 посещение врачей-урологов. Согласно рекомендациям В.И. Паниотто и соавт., для обеспечения репрезентативности достаточен анализ 385 посещений [7].

На втором этапе с учетом данных интервьюирования и результатов регистрации посещений специалистами-урологами был подготовлен лекционный материал для представления на врачебных конференциях по следующим темам:

- интерпретация результатов анализов мочи, крови и инструментальных исследований с разъяснением возможных причин изменений, определения этапов диагностики для уточнения состояния пациента и принципов лечения при выявлении патологии;

- тактика ведения пациентов при обращении пациентов с симптомами характерными для урологических заболеваний, с разъяснением необходимой диагностики и лечения;

- наиболее часто встречающиеся урологические заболевания (этиология, патогенез, клиника, диагностика, лечение).

Также врачам была разъяснена недопустимость направления пациентов к врачам-урологам с указанными изменениями в анализах и симптомами без предварительного дообследования и назначенного первоначального лечения (при острых состояниях).

На третьем этапе ежемесячно в каждом филиале ГБУЗ ГП №115 ДЗМ и амбулаторном центре на врачебных конференциях были проведены лекции по вышеуказанным темам с обсуждением конкретных клинических ситуаций.

На четвертом этапе после проведенных лекций была выполнена повторная регистрация консультаций пациентов у врачей-урологов. ■

Таблица 1. Форма для регистрации посещений на приеме у врача-уролога

| Форма для регистрации посещений  |  |                 |
|--|--|-----------------|
| Посещения  | Показания для консультаций   | Число посещений |
| Причины консультаций по направлению других специалистов (терапевты, врачи общей практики, врачи-специалисты) | Отклонения от референсных значений в анализах мочи (общий анализ мочи, анализ мочи по Нечипоренко, посев мочи)   |                 |
|  | Отклонения от референсных значений в анализах крови (простатоспецифический антиген, креатинин, мочеви́на, моче́вая кислота)  |                 |
|  | Изменения, выявленные по результатам инструментальных исследований (ультразвуковые, рентгенологические)  |                 |
|  | С симптомами, характерными, в том числе и для урологических заболеваний (боль в поясничной области, расстройства мочеиспускания, отеки, повышение артериального давления), необследованные |                 |
|  | С назначенным лечением урологической патологии, для дальнейшего ведения  |                 |
|  | Обследованные: после выявленных ранее изменений по данным анализов, исследований; с симптомами характерными, в том числе и для урологических заболеваний                                   |                 |
| Другие причины   |  |                 |
| Всего  |  |                 |

На пятом этапе с врачами урологического отделения было проведено повторное интервьюирование, с целью определения эффективности проведенных мероприятий по повышению квалификации врачей.

## РЕЗУЛЬТАТЫ

При анализе форм, заполненных врачами-урологами, было зарегистрировано 626 посещений до проведения цикла лекций, из которых посещения по направлениям других врачей (терапевты, врачи общей практики, врачи-специалисты) составили 23,9% (150 посещений). При повторной регистрации посещений к врачам-урологам после проведения лекционного цикла было зафиксировано 631 посещение, 13,9% из которых были по направлениям других врачей-специалистов.

Сравнительный анализ, проведенный по результатам исследования, показал, что в целом доля посещений пациентов к врачам-уро-

логам по направлениям от других врачей-специалистов в структуре консультаций сократилась на 10%. При этом доля посещений в связи с отклонениями от референсных значений в анализах мочи сократилась на 10%; с отклонениями от референсных значений в анализах крови (простатспецифический антиген, креатинин, мочевины, мочевая кислота) – на 12,3%; с изменениями, выявленными по результатам инструментальных исследований (ультравуковые, рентгенологические) – на 7,4%. Увеличилось количество посещений пациентов с назначенным лечением урологических заболеваний на 17,2%; обследованных после выявленных ранее изменений по данным анализов, исследований и с симптомами характерными, в том числе и для урологических заболеваний – на 28% (табл. 2).

При повторном интервьюировании врачи урологического отделения отметили снижение количества посещений пациентов, направляемых к

ним врачами других специальностей. Как правило, в случае таких визитов пациенты приходят дообследованные, что, в свою очередь, способствует своевременному назначению лечения.

## ВЫВОДЫ

Проведенные мероприятия по повышению квалификации врачей городской поликлиники по специальности «Урология» путем проведения лекций на врачебных конференциях расширили объем знаний терапевтов и врачей общей практики по урологии, что позволило им самостоятельно решать вопросы диагностики и лечения у ряда пациентов и снизило количество направлений на консультацию к врачу-урологу.

Широкое внедрение подобных организационных технологий по повышению квалификации врачей на рабочем месте будет способствовать расширению объемов и повышению качества оказания первичной медико-санитарной помощи на-

Таблица 2. Число посещений пациентов, направляемых на консультацию другими врачами к урологам, до и после цикла лекций

| Посещения  | Показания для консультаций   | Число посещений до обучения |          | Число посещений после обучения |          | Разница |
|--|--|-----------------------------|----------|--------------------------------|----------|---------|
|  |  | Абс. числа                  | Доли (%) | Абс. числа                     | Доли (%) |         |
| Причины консультаций по направлению других специалистов (терапевты, врачи общей практики, врачи-специалисты) | Отклонения от референсных значений в анализах мочи (общий анализ мочи, анализ мочи по Нечипоренко, посев мочи)   | 47                          | 31,3     | 16                             | 18,1     | - 13,2% |
|  | Отклонения от референсных значений в анализах крови (простатспецифический антиген, креатинин, мочевины, мочевая кислота)   | 32                          | 21,3     | 8                              | 9,0      | - 12,3% |
|  | Отклонения, выявленные по результатам инструментальных исследований (ультравуковые, рентгенологические)  | 23                          | 15,3     | 7                              | 7,9      | - 7,4%  |
|  | С симптомами, характерными, в том числе и для урологических заболеваний (боль в поясничной области, расстройства мочеиспускания, отеки, повышение артериального давления), необследованные | 9                           | 6,0      | 6                              | 6,8      | +0,8%   |
|  | С назначенным лечением урологической патологии, для дальнейшего ведения  | 10                          | 6,6      | 21                             | 23,8     | + 17,2% |
|  | Обследованные: после, выявленных ранее изменений по данным анализов, исследований; с симптомами характерными, в том числе и для урологических заболеваний                                  | 9                           | 6,0      | 30                             | 34       | + 28%   |
|  | Всего направленных от других врачей  | 150                         | 23,9     | 88                             | 13,9     | - 10%   |
| Другие причины   |  | 476                         | 76,1     | 543                            | 86       | + 9,9%  |
| Всего  |  | 626                         | 100      | 631                            | 100      |         |



селению, сокращению сроков обследования пациентов, повышению доступности медицинской помощи в городских поликлиниках, укреплению статуса врачей, является востре-

бованной, значимой мерой и нуждается в продолжении и расширении.

Вместе с тем необходимо регулирование нормативно-правовой базы четко регламентировать функционал

врачей и маршрутизацию пациентов при назначении консультаций других специалистов, с введением мер ответственности за нарушение установленных порядков. ■

**Ключевые слова:** поликлиника, посещение врача, повышение квалификации врачей.

**Key words:** outpatient hospital, visit to doctor, training of doctors.

**Резюме:**

*Цель исследования.* Повышение квалификации врачей городской поликлиники по профилю «Урология».

*Материалы и методы.* Проведено интервьюирование врачей с целью определения основных причин назначения консультации врачей-урологов; разработана форма для регистрации посещений пациентов на приемах у врачей-урологов с последующим заполнением до и после проведения цикла лекций по профилю «Урология».

*Результаты.* Зарегистрировано 626 и 631 посещений до и после проведения лекционного цикла, соответственно. Сравнительный анализ показал, что доля посещений пациентами врачей-урологов по направлениям других врачей-специалистов после цикла лекций сократилась на 10%. Проведение регулярных лекций на врачебных конференциях способствовало освоению врачами других специальностей части функций врачей-урологов и привело к снижению числа посещений на приемах у врачей-урологов пациентов, направляемых к ним на консультацию врачами других специальностей.

*Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.*

**Summary:**

**Experience of training of doctors of the city polyclinic in the profile of urology**

Z.Kh. Agamov

*Purpose of study.* Training of doctors of the city polyclinic in the profile of urology.

*Materials and methods.* The results of the interviewing of doctors allowed to determine the main reasons for the appointment of consultations of urologists, as well as to develop a form for registration of visits to urologists, followed by filling before and after the cycle of lectures on the profile of urology.

*Results.* Registered 626 and 631 visits before and after the lecture cycle, respectively. Comparative analysis showed that the proportion of visits to urologists from other specialists after a series of lectures decreased by 10%. Regular lectures at medical conferences contributed to the development of doctors of other specialties, part of the functions of urologists and led to a decrease in the number of visits to appointments of urologists of patients sent to them for consultation by doctors of other specialties.

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

**ЛИТЕРАТУРА**

1. Плутницкий А.Н. Совершенствование кадрового обеспечения муниципальных больничных учреждений. *Проблемы социальной гигиены, здравоохранения и истории медицины.* 2013;(1):38-41.
2. Зинькевич В.К. Совершенствование обеспечения прав граждан на медицинскую помощь // Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. – М.-2012.- 24с.
3. Петрова И.А., Иванова Л.Г., Нечаев В.С. Этические и правовые нормы организации работы врача как фактора качества оказания медицинской помощи. *Бюллетень Национального научно-исследовательского института общественного здоровья имени Н.А.Семашко* 2015;(2):186-189.
4. Крячкова О.В., Дербенев Д.П., Расторгуева Т.И. Врачебные кадры здравоохранения тверской области: проблемы, задачи, пути решения. *Бюллетень Национального научно-исследовательского института общественного здоровья имени Н.А.Семашко* 2013;(1):216-220.
5. Погосян С.Г., Орлов А.Е., Телтин С.Е. Анализ мнения врачей об их профессиональной подготовленности. *Проблемы социальной гигиены, здравоохранения и истории медицины* 2014;(1):33-35.
6. Агамов З.Х. Анализ структуры посещений пациентами врачей городской поликлиники. *Исследования и практика в медицине* 2018; 5(3):142-148
7. Паниотто В.И., Максименко В. С. Статистический анализ социологических данных. Киев: Издательский Дом «КМ Академия», 2004, 270 с.

**REFERENCES (1-7)**

1. Plutnitskiy A.N. Sovershenstvovanie kadrovogo obespecheniya munitsipalnykh bolnichnykh uchrezhdeniy. [The improvement of manpower support of municipal hospitals]. *Problemyi sotsialnoy gigienyi, zdavoohraneniya i istorii meditsiny* 2013;(1):38-41. (In Russian)
2. Zinkevich V.K. Sovershenstvovanie obespecheniya prav grazhdan na meditsinskuyu pomoshch. Cand.Med.Sci [thesis]. M. 2012. 24 p. (In Russian)
3. Petrova I.A., Ivanova L.G., Nechaev V.S. Eticheskie i pravovyye normyi organizatsii raboty vracha kak faktora kachestva okazaniya meditsinskoj pomoschi. [Ethical and legal standards in the organization of physician activity as a factor of quality in health care delivery]. *Byulleten Natsionalnogo nauchno-issledovatel'skogo instituta obschestvennogo zdorovya imeni N.A.Semashko* 2015;(2):186-189. (In Russian)
4. Kryachkova O.V., Derbenev D.P., Rastorgueva T.I. Vrachebnyie kadryi zdavoohraneniya tverskoy oblasti: problemyi, zadachi, puti resheniya. [Health Care Medical Personnel in the Tver Region: Problems, Tasks, Ways of Solving ]. *Byulleten Natsionalnogo nauchno-issledovatel'skogo instituta obschestvennogo zdorovya imeni N.A.Semashko* 2013;(1):216-220. (In Russian)
5. Pogosyan S.G., Orlov A.E., Teltin S.E. Analiz mneniya vrachey ob ih professionalnoy podgotovlennosti. [The analysis of opinion of physicians about their own professional qualification]. *Problemyi sotsialnoy gigienyi, zdavoohraneniya i istorii meditsiny* 2014;(1):33-35. (In Russian)
6. Agamov Z.H. Analiz strukturyi posescheniy patsientami vrachey gorodskoy polikliniki. [Analysis of the structure of patients visits to the city polyclinic]. *Issledovaniya i praktika v meditsine* 2018; 5(3):142-148. (In Russian)
7. Paniotto V.I., Maksimenko V. S. Statisticheskiy analiz sotsiologicheskikh daniy. Kiev: Izdatelskiy Dom «KM Akademiya», 2004, 270 p. (In Russian)

# Роль стволовых клеток в лечении недержания мочи: обзор литературы

**Д.М. Ниткин, А.А. Гресь, А.Г. Кветень**

ГУО «Белорусская медицинская академия последипломного образования»,  
УЗ «Минская областная клиническая больница», г. Минск, Республика Беларусь

## Сведения об авторах:

Д.М. Ниткин – д.м.н., доцент, заведующий кафедрой урологии и нефрологии ГУО «Белорусская медицинская академия последипломного образования», г. Минск, Республика Беларусь, e-mail: nitkin@tut.by

D.M. Nitkin – Dr. Sc., associate professor, Head of the Department of urology and nephrology of the Belarusian medical academy of postgraduate education, Minsk, Republic of Belarus, e-mail: nitkin@tut.by

А.А. Гресь – д.м.н., профессор, кафедра урологии и нефрологии ГУО «Белорусская медицинская академия последипломного образования», г. Минск, Республика Беларусь

A.A. Gres – Dr. Sc., professor, Department of urology and nephrology of the Belarusian medical academy of postgraduate education, Minsk, Republic of Belarus

А.Г. Кветень – клинический ординатор кафедры урологии и нефрологии ГУО «Белорусская медицинская академия последипломного образования», врач-уролог УЗ «Минская областная клиническая больница», г. Минск, Республика Беларусь, e-mail: alex\_kveten@mail.ru

A.G. Kveten – clinical intern of the Department of urology and nephrology of the Belarusian medical academy of postgraduate education, Minsk Oblast Clinical Hospital, Minsk, Republic of Belarus, e-mail: alex\_kveten@mail.ru

**Н**едержание мочи (НМ) – распространенное урологическое состояние, которым страдает около 200 миллионов человек во всем мире [1]. Около 35% европейских женщин старше 18 лет имеют данный недуг [2], причиной которого могут быть нарушение функции тазовой мускулатуры, связочного аппарата и нервов, возникшие в результате возрастных изменений, акушерско-гинекологических заболеваний, гормональных нарушений. У мужчин недержание мочи чаще развивается вследствие повреждения наружного сфинктера уретры после оперативных вмешательств на предстательной железе: трансуретральная резекция предстательной железы (ТУРПЖ), гольмиевая лазерная энуклеация предстательной железы (HoLEP), радикальная простатэктомия (РПЭ) и другие [3].

Выделяют три основных типа НМ: стрессовое, ургентное, смешанное. Самый частый тип нарушения – стрессовое недержание мочи (СНМ) – непроизвольная потеря мочи через уретру вследствие резкого возрастания абдоминального и внутрипузырного давления и его превышения над максимальным уретральным давлением при отсутствии активности детрузора [4].

В настоящее время существует несколько подходов к лечению НМ: изменение образа жизни и поведенческая терапия (упражнения по укреплению мышц тазового дна, отказ от кофеинсодержащих и газированных напитков и т.д.), медикаментозное (М-холинолитики, β3-агонисты, ингибиторы обратного захвата норадреналина и серотонина), хирургическое (кольпосуспензия, слинговые операции, установка искусственного сфинктера), малоинвазивное лечение (применение препаратов ботулотоксина типа А, различных типов лазера, введение объемообразующих веществ) и комбинированное [4,5,6,7]. Низкая эффективность поведенческой терапии и медикаментозного лечения, а также нежелание пациента подвергаться операции влекут за собой необходимость поиска иных малотравматичных и эффективных способов лечения НМ [8,9].

В связи с этим, потенциальным методом лечения является применение клеточных технологий. В настоящее время в мире ведутся исследования роли применения стволовых клеток (СК) при НМ. Тремя основными характеристиками СК считаются дифференцировка в различные типы клеток, формирование клональных популяций и способность к самообновлению [10]. Благодаря данным свойствам, а также вследствие

отсутствия иммунного ответа на введение, можно предположить применение СК перспективным методом лечения данного заболевания.

Цель данной публикации – представить обзор литературы и научных публикаций применения стволовых клеток в лечении недержания мочи.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведен поиск литературы в базе данных Pubmed по ключевым словам: стволовые клетки, недержание мочи, стрессовое недержание мочи, ургентное недержание мочи, недостаточность уретрального сфинктера. Выполнен поиск англоязычных и русскоязычных материалов, доклинических (на животных) и клинических исследований (на людях) по данным представленных резюме, полнотекстовых статей, обзоров литературы по временному интервалу до мая 2018 года включительно. Отобранные статьи по данной теме вместе с материалами, находившимися в свободном доступе в сети интернет, сгруппированы, выполнен их анализ.

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Удержание мочи у женщин определяется в первую очередь ана-



томическим и функциональным состоянием мочевого пузыря, пузырно-уретрального сегмента, слизистого и подслизистого слоя уретры, сфинктеров уретры, мышц и связок тазового дна. Процесс мочеиспускания контролируется внутренним (гладкомышечным, непроизвольным) и наружным сфинктером (поперечнополосатой мускулатурой, произвольным). Повреждение одного или совокупности элементов – причина НМ у женщин [4,5]. Частая причина недержания у мужчин – перенесенные ранее операции по поводу доброкачественной гиперплазии либо рака предстательной железы, способствующие факторы у обоих полов – возраст, ожирение и образ жизни [7,11].

Для моделирования НМ на животной модели применяли различные техники: разрушение пудендального нерва с введением токсинов или без, растяжение влагаллица, уретролиз, периуретральная каутеризация, уретральная сфинктеротомия [12-14]. Целью нашего обзора не являлись доклинические исследования роли СК (на животных), основное значение уделено клиническим исследованиям и применению СК у людей.

Длительное время для лечения НМ в качестве объемообразующих средств применяли коллаген, политетрафторэтилен, макрочастицы силикона, аутологичную жировую ткань, аутологичные хондроциты, сополимер декстраномера с гиалуроновой кислотой и другие [7]. В последние годы параллельно с совершенствованием клеточных технологий проводят инъекции различных типов культивированных СК.

СК делят на эмбриональные и неэмбриональные; тотипотентные, плюрипотентные, мультипотентные, унипотентные, исходя из их способности к дифференцировке. По источнику происхождения выделяют СК, полученные из пуповинной крови (СКПК), костного мозга (СККМ), жировой ткани (СКЖТ) и

другие. Применение эмбриональных СК связано с этическими аспектами, ограничивающими их использование [15,16].

На основании электронного поиска литературы изучены данные 19 клинических исследований роли СК в лечении НМ. Данные приведены в таблице 1. Подавляющее большинство исследований касалось СНМ. В большинстве источников 11 (57,9 %) указаны СКМТ, реже СКЖТ, СКПК и другие типы. Исследования отличались по методу введения культуры СК, зоне введения, объему вводимого материала, периодам наблюдения и методам оценки эффективности процедуры, и результатам. Чаще применяли трансуретральный путь введения СК в зону поперечно-полосатого сфинктера и подслизистый слой уретры, учитывая механизм недержания НМ.

Во всех выполненных исследованиях с целью предоперационного обследования и в дальнейшем анализа эффективности лечения авторы оценивали жалобы пациенток, проводили физикальный и гинекологический осмотр, симптом кашлевого толчка, УЗИ и МРТ органов малого таза, комплексное уродинамическое исследование, цистоскопию, rad-тест. Следует отметить широкое применение авторами различных опросников: 24-часовой дневник мочеиспускания, мочевого стресс-тест (Urinary Inventory Stress test), анкета-опросник о недержании мочи (IIQ-7 и ISIQ-SF), опросник урогенитального расстройства (UDI-6) и другие документы, утвержденные Международным обществом по удержанию мочи и Европейской ассоциацией урологов [33-35].

Наиболее многочисленное исследование лечения СНМ у женщин – исследование М. Mitterberger и соавт., в которое включены 123 женщины с СНМ с трансуретральной инъекцией аутологичных СКМТ (фибробластов и миобластов) в подслизистую область уретры и по-

перечно-полосатый сфинктер уретры, соответственно [18]. Через год после имплантации клеток 94 (79%) пациентки отмечали полное удержание мочи, 16 (13%) – существенное улучшение и 9 (8%) – незначительное улучшение, также улучшилась сократимость и электромиографическая активность поперечно-полосатого сфинктера в группе пациенток с инъекциями миобластов.

Наибольшее количество мужчин (222 пациента) включено в исследование Н. Gerullis и соавт.: после радикальной простатэктомии (РПЭ) – 192, ТУРПЖ – 9, радикальной цистпростатэктомии (РЦПЭ) – 21 пациент [3]. Им проводили трансуретральное введение СК в зону вокруг поперечно-полосатого сфинктера – 5 инъекций до смыкания просвета уретры. Полное удержание мочи отмечено у 26 (11,7%), улучшение – 94 (42,3%), сохранение СНМ – 102 пациента (45,9%).

В исследовании М. Gotoh и соавт. приведены данные 11 пациентов после операций на предстательной железе, которым проводили трансуретральное введение аутологичных СКЖТ [28]. Положительный результат отмечен у 8 пациентов – снижение количества теряемой мочи на 59,8 % по данным 24 часового rad-теста, снижение частоты и случаев НМ, улучшение качества жизни. У одного пациента достигнуто полное удержание мочи. Максимальное давление закрытия уретры увеличилось, в среднем, с 35,5 до 44,7 см. вод. ст., функциональная длина уретры, определяемая по МРТ как расстояние между нижним краем лонной кости и шейкой мочевого пузыря, увеличилась с 20,4 до 26,0 мм.

В исследовании М.К. Shirvan и соавт., выполненного в 2013 году, источником получения СК служила периферическая венозная кровь [25]. Все 9 пациентов отмечали улучшение по опросникам ICIQ-UI, ICIQ-QOL и результатам rad-теста через 6 месяцев наблюдения. ■

Большинство исследований имели короткий период наблюдения (до 1,5 лет) без оценки отдаленных результатов. J.N. Cornu и соавт. прово-

дили анализ результата через 6 лет после эндоуретрального введения аутологичных СКМТ, положительный эффект отметили лишь 3 из 11

пациенток [29]. K. Stangel-Wojcikiewicz и соавт. проводили анализ через 4 года; улучшение качества жизни отметили 12 из 16 пациенток [32].

**Таблица 1. Клинические исследования роли стволовых клеток в лечении недержания мочи**

|    | Авторы, год публикации                      | Тип недержания мочи/ предшествовавшая операция (у мужчин)                        | Пациенты    | Тип стволовых клеток   | Путь введения                               | Метод введения  |
|----|---|--|-------------|--|---|---|
| 1  | Lee J.U. и соавт. [17], 2003                | Стрессовое НМ  | 39 женщин   | СКПК   | Трансуретрально                             | Подслизистая область проксимальной уретры на 4 и 8 часах  |
| 2  | Mitterberger M. и соавт. [18], 2007         | Стрессовое НМ  | 123 женщины | Аутологичные СКМТ (фибробласты и миобласты)  | Трансуретрально                             | Подслизистая область уретры – фибробласты, поперечно-полосатый сфинктер – миобласты   |
| 3  | Mitterberger M. и соавт. [19], 2008         | РПЭ  | 63 мужчины  | Аутологичные СКМТ (фибробласты и миобласты)  | Трансуретрально                             | Подслизистая область уретры – фибробласты, поперечно-полосатый сфинктер – миобласты   |
| 4  | Mitterberger M. и соавт. [20], 2008         | Стрессовое НМ  | 20 женщин   | Аутологичные СКМТ (фибробласты и миобласты)  | Трансуретрально                             | Подслизистая область уретры – фибробласты, поперечно-полосатый сфинктер – миобласты   |
| 5  | Carr L.K. и соавт. [21], 2008               | Стрессовое НМ  | 8 женщин    | Аутологичные СКМТ  | Трансуретрально                             | Иньекции на 3, 6, 9, и 12 часах   |
| 6  | Lee C.N. и соавт. [22], 2010                | Стрессовое НМ  | 39 женщин   | Аллогенные СКПК  | Трансуретрально                             | Подслизистая область проксимальной уретры на 4 и 8 часах по 1 мл  |
| 7  | P. Sebe и соавт. [23], 2011                 | Стрессовое НМ  | 12 женщин   | Аутологичные СКМТ  | Эндоуретрально                              | Иньекции на 3 и 9 часах   |
| 8  | Yamamoto T. и соавт. [10], 2012             | HoLEP (1)<br>РПЭ (2)   | 3 мужчин    | Аутологичные СКЖТ (ADRCs)  | Трансуретрально                             | Периуретрально область поперечно-полосатого сфинктера на 5 и 7 часах<br>Подслизистая область мембранозной уретры на 4, 6 и 8 часах                            |
| 9  | Blaganje M. и соавт. [24], 2012             | Стрессовое НМ  | 38 женщин   | Аутологичные СКМТ  | Трансуретрально                             | В 2 зоны поперечно-полосатого сфинктера   |
| 10 | Gerullis H. и соавт. [3], 2012              | ТУР (9); РЦПЭ (21)<br>РПЭ (192)  | 222 мужчины | Аутологичные СКМТ  | Трансуретрально                             | Вокруг поперечно-полосатого сфинктера – 5 инъекций  |
| 11 | Shirvan M.K. и соавт. [25], 2013            | Стрессовое НМ,<br>Тяжелая форма  | 9 женщин    | Аутологичные полные зародышевые клетки (total nucleated cells) и тромбоциты из периферической венозной крови | Трансуретрально                             | Периуретрально в зону поперечно-полосатого сфинктера на 1,5, 3, 4,5, 6, 7,5, 9, 10,5 и 12 часах   |
| 12 | T. и соавт. [26], 2013                      | Стрессовое НМ  | 38 женщин   | Аутологичные СКЖТ  | Трансуретрально интрасфинктерно             | Минимум в 2 зоны наружного сфинктера  |
| 13 | Stangel-Wojcikiewicz K. и соавт. [27], 2014 | Стрессовое НМ  | 16 женщин   | Аутологичные СКМТ  | Трансуретрально<br>Интрасфинктерно (Ы ?)    | Иньекции в область поперечно-полосатого сфинктера на 3, 9 и 12 часах  |
| 14 | Gotoh M. и соавт. [28], 2014                | HoLEP (2)<br>РПЭ (9)   | 11 мужчин   | Аутологичные СКЖТ (ASCs)   | Трансуретрально интрасфинктерно             | 1 мл в область поперечно-полосатого сфинктера, 20 мл (смесь с жировой тканью) рядом   |
| 15 | Kuismanen K. и соавт. [9], 2014             | Стрессовое НМ (2)<br>Смешанное НМ (3)  | 5 женщин    | Аутологичные СКЖТ (ASCs) с коллагеновым гелем  | Трансуретрально                             | Подслизистая область уретры 1,5 см дистальнее шейки мочевого пузыря на 3 и 9 часах; 2, 4 – 4 мл объем; 2 мл дистальнее в смеси с изотоническим раствором NaCl |
| 16 | Cornu J.N. и соавт. [29], 2014              | Стрессовое НМ,<br>Тяжелая форма (11 женщин, описанных ранее Sébe и соавт., 2011) | 11 женщин   | Аутологичные СКМТ  | Эндоуретрально                              | Иньекции на 3 и 9 часах   |
| 17 | Peters K.M. и соавт. [30], 2014             | Стрессовое НМ  | 80 женщин   | Аутологичные СКМТ  | Трансуретрально (56)<br>Периуретрально (24) | В поперечно-полосатый сфинктер  |
| 18 | Choi J.Y. и соавт. [31], 2016               | РПЭ  | 6 мужчин    | Аутологичные СКЖТ (ADRCs)  | Трансуретрально                             | В поперечно-полосатый сфинктер на 5 и 7 часах. В зону мембранозной уретры на 4, 6 и 8 часа  |
| 19 | Stangel-Wojcikiewicz K. и соавт. [32], 2016 | Стрессовое НМ (те же что и в 2014 году)  | 16 женщин   | Аутологичные СКМТ  | Трансуретрально интрасфинктерно             | В область поперечно-полосатого сфинктера на 3, 9 и 12 часах   |



Все осложнения от лечения можно разделить на 3 группы: связанные с забором материала (раневая гематома), интраоперационные (боль, гематома в месте введения) и послеоперационные (боль в промежности, инфекция мочевыводящих путей – уретрит, орхоэпидимит, цистит, гематурия, зуд в вульвовагинальной области, ухудшение недержания мочи, возникновение urgencyности) [3,17,23,26,30]. Данные осложнения были редкостью.

Для предотвращения травматизации окружающих тканей инъекции проводили под контролем трансуретрального ультразвукового исследования, позволяющего точно вводить культуру СК в зону поперечно-полосатого сфинктера и подслизистый слой уретры [19,20].

Любопытен вопрос дальнейшей судьбы СК после введения в организм. М.Р. Турко и соавт. на модели СНМ у мышей после введения мезенхимальных клеток, полученных из мышечной ткани (МКМТ) в результате периуретральных инъекций, доказано наличие мышечных клеток, мышечных сателлитных клеток, периваскулярных клеток, мышечных клеток предшественников и эндотелиальных клеток, а также повышение уровня актина и миозина и снижение количества соединительной ткани в уретре у мышей исследуемой группы [36].

Некоторыми авторами описано увеличение кровотока в месте инъекции СК, определяемого при трансректальном ультразвуковом исследовании [28].

Относительно urgentного недержания мочи (УНМ) найдено небольшое количество доклинических исследований. Сложны вопросы моделирования УНМ (частичная обструкция мочевого пузыря, ишемия мочевого пузыря, сахарный диабет, травма спинного мозга и криотравма) и оценки самого симптома urgencyности у животных, а также переноса этих данных на клинический уровень исследований. Для оценки результата инъекции СК авторы применяли преимущественно морфологические параметры [37].

Н. Lee и соавт. на модели с частичной обструкцией мочевого пузыря через 2 недели после введения мезенхимальных СК человека в стенку мочевого пузыря самкам крыс показали увеличение давления потока мочи, объем остаточной мочи был восстановлен на уровне до повреждения сфинктера. Экспрессия коллагена, TGF- $\beta$ , белков вернулись к исходному уровню [38].

Н. Zhang и соавт. применяли внутривенные и внутрипузырные инъекции СКЖТ на модели у крыс с диабетической нейропатией и дисфункцией мочевого пузыря. Через месяц наблюдения отмечено улуч-

шение функции мочевого пузыря и цистометрических показателей, продемонстрирована дифференцировка СКЖТ в гладкомышечные клетки [39].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Приведенные клинические исследования демонстрируют существенную роль СК в лечении НМ как альтернативного метода ранее существовавшим. Описанные методики зарекомендовали себя как эффективные и не имеющие серьезных осложнений. Клеточные технологии демонстрируют свой потенциал в лечении СНМ и могут быть использованы более активно в лечении urgencyной и смешанной форм НМ с удовлетворительными отдаленными результатами [13,37].

В настоящее время остаются открытыми вопросы выбора источника СК, способа введения и выбора оптимальной модели в доклиническом испытании. При СНМ оптимально применение СКЖТ или СКМТ и трансуретральный способ введения материала в подслизистый слой уретры и зону поперечно-полосатого сфинктера. В случае УНМ нет четко определенного источника СК и выработанной методики введения, чему должно быть уделено пристальное внимание в дальнейших исследованиях. ■

**Ключевые слова:** стволовые клетки, недержание мочи, urgentное недержание мочи, стрессовое недержание мочи, недостаточность уретрального сфинктера.

**Key words:** stem cells, urinary incontinence, urgent urinary incontinence, stress urinary incontinence, insufficiency of the urethral sphincter.

### Резюме:

Недержание мочи – распространенное урологическое заболевание. Выполнен обзор клинических исследований с целью систематизации накопленного мирового опыта применения стволовых клеток (СК) в лечении недержания мочи. Проанализированы различные источники получения СК (костный мозг, мышечная и жировая ткань), пути и методы введения при лечении недержания мочи как у мужчин, так и у женщин, представлены методы оценки отдаленных результатов процедуры.

Среди существующих методик наиболее приемлемое для стрессового недержания мочи – трансуретральное введение СК

### Summary:

#### The role of stem cells in the treatment of urinary incontinence: literature review

D.M. Nitkin, F.F. Gres, A.G. Kwteten

Urinary incontinence is a common urological disease. A review on clinical studies is shown to systematize the global experience in the use of stem cells (SC) in the treatment of urinary incontinence. Various SC sources (bone marrow, muscle and adipose tissue), routes and methods of administration are analyzed in the treatment of urinary incontinence in both men and women, methods for evaluating long-term results of the procedure were presented.

Transurethral injection of adipose or muscle tissue stem cells into the

жировой или мышечной ткани в зону подслизистого слоя мембранозной части уретры или поперечно-полосатого сфинктера.

Для ургентного недержания мочи нет четкого алгоритма использования стволовых клеток.

Применяемые оперативные методики могут найти широкое применение в клинической практике.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

submucosal layer of the membranous urethra or striated sphincter is the most appropriate method among the existing for stress urinary incontinence treatment.

There is no precise way of using stem cells for urge urinary incontinence.

Applied operational techniques could be widely used in clinical practice.

Authors declare lack of the possible conflicts of interests.

## ЛИТЕРАТУРА

- Norton P, Brubaker L. Urinary incontinence in women. *Lancet* 2006;Jan7;367(9504):57-67. doi: 10.1016/S0140-6736(06)67925-7
- Hunnskaar S, Lose G, Sykes D, Voss S. The prevalence of urinary incontinence in women in four European countries. *BJU Int* 2004;93(3):324-330. PMID: 14764130
- Gerullis H, Eimer C, Georgas E, Homburger M, El-Baz AG, Wishahi M и соавт. Muscle-derived cells for treatment of iatrogenic sphincter damage and urinary incontinence in men. *Scientific World Journal* 2012;2012:898535. doi: 10.1100/2012/898535
- Ниткин Д.М., Куликов А.А. Стрессовое недержание мочи у женщин: учеб. – метод. Пособие. Минск, БелМАПО, 2016 – 39 с. ISBN 978-985-584-026-9
- Вощула В.И., Ниткин Д.М. и др. Недержание мочи у женщин: этиопатогенез, диагностика, лечение: учеб. Метод. Пособие, Минск, БелМАПО, 2010.- 29с. ISBN 978-985-499-393-5
- Bozkurt A, Akin Y, Nuhoğlu B. Post Prostatectomy Incontinence. *JAREM* 2012;2:96-100. doi: 10.5152/jarem.2012.23
- Kim JC, Cho KJ. Current Trends in the Management of Post-Prostatectomy Incontinence. *Korean J Urol* 2012;Aug;53(8):511-518. doi: 10.4111/kju.2012.53.8.511
- Chapple CR, Wein AJ, Brubaker L, Dmochowski R, Pons ME, Haab F и соавт. Stress incontinence injection therapy: what is best for our patients? *Eur Urol* 2005;Oct;48(4):552-565. doi: 10.1016/j.eururo.2005.06.012
- Kuismanen K, Sartoneva R, Haimi S, Mannerstrom B, Tomas E, Miettinen S и соавт. Autologous adipose stem cells in treatment of female stress urinary incontinence: results of a pilot study. *Stem Cells Transl Med* 2014;3(8):936-941. doi: 10.5966/sctm.2013-0197
- Yamamoto T, Gotoh M, Kato M, Majima T, Toriyama K, Kamei Y, et al. Periurethral injection of autologous adipose-derived regenerative cells for the treatment of male stress urinary incontinence: Report of three initial cases. *Int J Urol* 2012;19(7):652-659. doi: 10.1111/j.1442-2042.2012.02999.x
- Singla N, Singla AK. Post-prostatectomy incontinence: Etiology, evaluation, and management. *Turk J Urol* 2014;40(1):1-8. doi: 10.5152/tud.2014.222014
- Hakim L, Endo M, Feola A, Soebadi DM, Deprest J, De Ridder D и соавт. High-frequency micro-ultrasound: a novel method to assess external urethral sphincter function in rats following simulated birth injury. *Neurourol Urodyn* 2015;34(3):264-269. doi: 10.1002/nau.22555
- Williams JK, Dean A, Badlani G, Andersson KE. Regenerative Medicine Therapies for Stress Urinary Incontinence *J Urol* 2016;196(6):1619-1626. doi: 10.1016/j.juro.2016.05.136
- Turco MP, de Souza AB, de Campos Sousa I, Fratini P, Veras MM, Rodrigues MN, et al. Periurethral muscle-derived mononuclear cell injection improves urethral sphincter restoration in rats. *Neurourol Urodyn* 2017;36(8):2011-2018. doi: 10.1002/nau.23262
- Kantartzis KL, Moalli PA. Stem Cell Therapy for Female Urinary Incontinence. *Curr Obstet Gynecol Rep* 2013;2(3):123-128. doi.org/10.1007/s13669-013-0049-4.
- Сергеев В.С. Иммунологические свойства стромальных (мезенхимальных) стволовых клеток. *Клеточные технологии* 2005(04)
- Lee JY, Cannon TW, Pruchnic R, Fraser MO, Huard J, Chancellor MB. The effects of periurethral muscle-derived stem cell injection on leak point pressure in a rat model of stress urinary incontinence. *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct* 2003;14(1):31-37. doi: 10.1007/s00192-002-1004-5
- Mitterberger M, Marksteiner R, Margreiter E, Pinggera GM, Colleselli D, Frauscher F и соавт. Autologous myoblasts and fibroblasts for female stress incontinence: a 1-year follow-up in 123 patients. *BJU Int* 2007;100(5):1081-1085. doi: 10.1111/j.1464-410X.2007.07119.x
- Mitterberger M, Marksteiner R, Margreiter E, Pinggera GM, Frauscher F, Ulmer H et al. Myoblast and fibroblast therapy for post-prostatectomy urinary incontinence: 1-year followup of 63 patients. *J Urol* 2008;179(1):226-231. doi: 10.1016/j.juro.2007.08.154
- Mitterberger M, Pinggera GM, Marksteiner R, Margreiter E, Fussenegger M, Frauscher F et al. Adult stem cell therapy of female stress urinary incontinence. *Eur Urol* 2008;53(1):169-175. doi: 10.1016/j.eururo.2007.07.026.
- Carr LK, Steele D, Steele S, Wagner D, Pruchnic R, Jankowski R et al. 1-year follow-up of autologous muscle-derived stem cell injection pilot study to treat stress urinary incontinence. *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct* 2008;Jun;19(6):881-883. doi: 10.1007/s00192-007-0553-z
- Lee CN, Jang JB, Kim JY, Koh C, Baek JY, Lee KJ. Human cord



- blood stem cell therapy for treatment of stress urinary incontinence. *J Korean Med Sci* 2010;Jun;25(6):813-816. doi: 10.3346/jkms.2010.25.6.813
23. Sebe P., Doucet C, Cornu JN, Ciofu C, Costa P, de Medina SG et al. Intrasphincteric injections of autologous muscular cells in women with refractory stress urinary incontinence: a prospective study. *Int Urogynecol J* 2011;Feb;22(2):183-189. doi: 10.1007/s00192-010-1255-5
24. Blaganje M, Lukanovic A. Intrasphincteric autologous myoblast injections with electrical stimulation for stress urinary incontinence. *Int J Gynaecol Obstet* 2012;May;117(2):164-167. doi: 10.1016/j.ijgo.2011.11.029
25. Shirvan MK, Alamdari DH, Mahboub MD, Ghanadi A, Rahimi HR, Seifalian AM. A novel cell therapy for stress urinary incontinence, short-term outcome. *Neurourol Urodyn* 2013;Apr;32(4):377-382. doi: 10.1002/nau.22301
26. Carr LK, Robert M, Kultgen PL, Herschorn S, Birch C, Murphy M и соавт. Autologous muscle derived cell therapy for stress urinary incontinence: a prospective, dose ranging study. *J Urol* 2013; Feb;189(2):595-601. doi: 10.1016/j.juro.2012.09.028
27. Stangel-Wojcikiewicz K, Jarocha D, Piwowar M, Jach R, Uhl T, Basta A и соавт. Autologous muscle-derived cells for the treatment of female stress urinary incontinence: a 2-year follow-up of a Polish investigation. *Neurourol Urodyn* 2014;Mar;33(3):324-330. doi: 10.1002/nau.22404
28. Gotoh M, Yamamoto T, Kato M, Majima T, Toriyama K, Kamei Y и соавт. Regenerative treatment of male stress urinary incontinence by periurethral injection of autologous adipose-derived regenerative cells: 1-year outcomes in 11 patients. *Int J Urol* 2014;Mar;21(3):294-300. doi: 10.1111/iju.12266
29. Cornu JN, Lizee D, Pinset C, Haab F. Long-term follow-up after regenerative therapy of the urethral sphincter for female stress urinary incontinence. *Eur Urol* 2014;Jan;65(1):256-258. doi: 10.1016/j.eururo.2013.09.022
30. Peters KM, Dmochowski RR, Carr LK, Robert M, Kaufman MR, Sirls LT и соавт. Autologous muscle derived cells for treatment of stress urinary incontinence in women. *J Urol* 2014;Aug;192(2):469-476. doi: 10.1016/j.juro.2014.02.047
31. Choi JY, Kim TH, Yang JD, Suh JS, Kwon TG. Adipose-Derived Regenerative Cell Injection Therapy for Postprostatectomy Incontinence: A Phase I Clinical Study. *Yonsei Med J* 2016;Sep;57(5):1152-1158. doi: 10.3349/ymj.2016.57.5.1152
32. Stangel-Wojcikiewicz K, Piwowar M, Jach R, Majka M, Basta A. Quality of life assessment in female patients 2 and 4 years after muscle-derived cell transplants for stress urinary incontinence treatment. *Ginekol Pol* 2016;87:183-189. doi: 10.17772/gp/61330
33. Шкарупа Д.Д., Кубин Н.Д., Пешков Н.О., Комьяков Б.К., Писарев А.В., Зайцева А.О. Русскоязычные версии опросников для оценки качества жизни больных с пролапсом тазовых органов и стрессовым недержанием мочи. *Экспериментальная и клиническая урология*. 2016(1):94-97
34. Abrams P, Andersson KE, Birder L, Brubaker L, Cardozo L, Chapple C, et al. Fourth International Consultation on Incontinence Recommendations of the International Scientific Committee: Evaluation and treatment of urinary incontinence, pelvic organ prolapse, and fecal incontinence. *Neurourol Urodyn* 2010;29(1):213-240. doi: 10.1002/nau.20870
35. EAU Guidelines on Urinary Incontinence 2017. ISBN 978-90-79754-91-5
36. Turco MP, de Souza AB, de Campos Sousa I, Fratini P, Veras MM, Rodrigues MN et al. Periurethral muscle-derived mononuclear cell injection improves urethral sphincter restoration in rats. *Neurourol Urodyn* 2017;Nov;36(8):2011-2018. doi: 10.1002/nau.23262
37. Tran C, Damaser MS. The potential role of stem cells in the treatment of urinary incontinence. *Ther Adv Urol* 2015;Feb;7(1):22-40. doi: 10.1177/1756287214553968..
38. Lee HJ, Won JH, Doo SH, Kim JH, Song KY, Lee SJ, et al. Inhibition of collagen deposit in obstructed rat bladder outlet by transplantation of superparamagnetic iron oxide-labeled human mesenchymal stem cells as monitored by molecular magnetic resonance imaging (MRI). *Cell Transplant* 2012;21(5):959-970. doi: 10.3727/096368911X627516
39. Zhang H, Qiu X, Shindel AW, Ning H, Ferretti L, Jin X, et al. Adipose tissue-derived stem cells ameliorate diabetic bladder dysfunction in a type II diabetic rat model. *Stem Cells Dev* 2012;Jun10;21(9):1391-1400. doi: 10.1089/scd.2011.0244

## REFERENCES (4, 5, 16, 33)

4. Nitkin D.M., Kulikov A.A. Stressovoe nederzhanie mochi u zhenshchin: ucheb. – metod. Posobie. Minsk, BelMAPO, 2016 – 39 s. ISBN 978-985-584-026-9
5. Voshchula V.I., Nitkin D.M. i dr. Nederzhanie mochi u zhenshchin: ehtiopatogenez, diagnostika, lechenie: ucheb. Metod. Posobie, Minsk, BelMAPO, 2010.- 29s. ISBN 978-985-499-393-5
16. Sergeev V.S., Immunologicheskie svoystva stromal'nyh (mezenhimal'nyh) stvolovyh kletok. *Kletochnye tekhnologii*; 2005,(4)
33. SHkarupa D.D., Kubin N.D., Peshkov N.O., Komyakov B.K., Pisarev A.V., Zajceva A.O. Russkoyazychnye versii oprosnikov dlyaocenki kachestva zhizni bol'nyh s prolapsom tazovyh organov i stressovym nederzhanie mochi. *Ehksperimental'naya i klinicheskaya urologiya*. 2016(1):94-97

# Сравнительный анализ различных способов гемостаза при обработке сосудисто-нервных пучков в ходе нервосберегающей внебрюшинной эндовидеохирургической радикальной простатэктомии

**С.В. Попов<sup>1</sup>, И.Н. Орлов<sup>1</sup>, П.В. Вязовцев<sup>1</sup>, М.Б. Борисенков<sup>2</sup>, И.В. Сушина<sup>1</sup>, Е.А. Гринь<sup>1</sup>, А.М. Гулько<sup>1</sup>**

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

<sup>2</sup> Сана Клиникум Хоф, Германия

## Сведения об авторах:

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

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

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

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

Вязовцев П.В. – врач-уролог Городского центра эндоскопической урологии и новых технологий, Санкт-Петербург, e-mail: vpv.doc@gmail.com

Vyazovtsev P.V. – urologist of City Center of Endourology and New Technologies, Saint-Petersburg, e-mail: vpv.doc@gmail.com

Борисенков М.Б. – врач-уролог урологического отделения Сана Клиникум Хоф, Германия, e-mail: borisenkovmb@gmail.com

Borisenkov M.B. – urologist at the Urological department in Sana Klinikum Hof, Germany, e-mail: borisenkovmb@gmail.com

Сушина И.В. – врач-уролог Городского центра эндоскопической урологии и новых технологий, e-mail: irasushina@yandex.ru

Sushina I.V. – urologist of City Center of Endourology and New Technologies, Saint-Petersburg, e-mail: irasushina@yandex.ru

Гринь Е.А. – врач-уролог Городского центра эндоскопической урологии и новых технологий, Санкт-Петербург, e-mail: sv.lukaendouro@gmail.com

Grin E.A. – urologist of City Center of Endourology and New Technologies, Saint-Petersburg, e-mail: sv.lukaendouro@gmail.com

Гулько А.М. – врач-уролог Городского центра эндоскопической урологии и новых технологий, Санкт-Петербург, e-mail: agoolko@mail.ru

Gulko A.M. – urologist of City Center of Endourology and New Technologies, Saint-Petersburg, e-mail: agoolko@mail.ru

Эректильная дисфункция (ЭД) после радикальной простатэктомии (РП) является, наряду с недержанием мочи, одним из осложнений, которые оказывают наибольшее влияние на качество жизни в отдаленном послеоперационном периоде. При этом у ряда пациентов возможно выполнение нервосберегающей РП, то есть такой модификации оперативного вмешательства, которая позволяет сохранить простатические сосудисто-нервные пучки и увеличить вероятность сохранения удержания мочи и эректильной функции после операции. Согласно рекомендациям Европейской Ассоциации Урологов, изданным в 2014, кандидатами для выполнения нервосберегающей РП являются пациенты со стадией заболевания  $\leq$  cT2b, суммой баллов по шкале Глисона больше 7 (но не более двух цилиндров со значением 6 баллов в одной и той же доле предстательной железы (ПЖ)) по

данным биопсии ПЖ [1]. В целом, представленные в литературе результаты демонстрируют низкий процент возникновения недержания мочи и ЭД вне зависимости от вида доступа при РП в случае использования нервосберегающей техники [2,3]. В частности, сообщается о восстановлении удержания мочи в 97% случаев [4], а эректильной функции - в 86% случаев при различных методиках нервосбережения [5].

Известно, что одним из факторов, влияющих на удержание мочи после операции, является хирургическая техника. Теоретически, отличная визуализация при выполнении эндовидеохирургических вмешательств, обеспечиваемая камерой лапароскопа, и минимальное кровотечение при прецизионной диссекции анатомических структур малого таза должны способствовать предупреждению травмы сосудисто-нервных пучков (СНП), проходящих по дорсолатеральной поверхности ПЖ. При этом в области

СНП необходимо избегать термальных повреждений при коагуляции или разрывов тканей вследствие избыточной тракции. С другой стороны, даже относительно небольшое кровотечение может затруднить диссекцию тонких анатомических структур.

До сих пор существуют разногласия в вопросе о том, какой способ гемостаза при диссекции сосудисто-нервных пучков является оптимальным. Большинство урологов, в частности один из основоположников эндовидеохирургической РП В. Guillonneau используют клипсы для устранения любого термического воздействия на ткани [6]. Преимуществами клипирования являются надежность гемостаза на сосудах диаметром до 10 мм, отсутствие повреждения окружающих тканей, большой опыт применения в открытой хирургии, относительно низкая стоимость, а недостатками – возможность смещения клипсы после наложения. Поэтому некоторые авторы, в частности JA Jr Smith



рекомендует ограниченное применение биполярной электрокоагуляции [3]. Положительными моментами данного способа гемостаза являются возможность точечной коагуляции сосудов диаметром до 2 мм, относительно низкая стоимость, а отрицательными – распространение тепла на окружающие ткани. Представители немецкой школы, например, J.U. Stolzenburg, рекомендуют применение ультразвуковых диссекторов [7]. Преимуществами ультразвукового лигирования являются минимальное дымообразование и исключение обгорания тканей, минимальное распространение повреждающего воздействия на окружающие ткани, а недостатками – высокая стоимость аппарата и расходных материалов, ограничение по диаметру сосуда (не более 2-3 мм). Потенциальные различия в функциональных результатах после оперативного вмешательства (восстановление удержания мочи и восстановление эректильной функции) диктуют необходимость проведения сравнительной оценки данных видов гемостаза при обработке сосудисто-нервных пучков.

Целью нашего исследования явилось сравнение различных способов гемостаза при обработке сосудисто-нервных пучков в ходе эндовидеохирургической внебрюшинной радикальной простатэктомии в отношении риска развития эректильной дисфункции и недержания мочи.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

С 2009 по 2013 год в проспективное исследование, одобренное локальным этическим комитетом нашего центра, было включено 35 пациентов, перенесших нервосберегающую эндовидеохирургическую внебрюшинную радикальную простатэктомию (ЭВХРП). Средний возраст больных составил  $62,2 \pm 4,3$  года (от 54 лет до 69 лет). Медиана объема ПЖ по данным ультразвуко-

вого исследования (УЗИ) составила  $39 \text{ см}^3$  (интерквартильный размах [32; 56]). Медиана уровня общего простатспецифического антигена (ПСА) крови составила 11,1 нг/мл (интерквартильный размах [8,1; 17,4]). До операции все пациенты полностью удерживали мочу, и 19 (54,3%) пациентов имели эрекцию, достаточную для совершения полового акта. До операции ни один пациент не получал лучевую или неoadъювантную антиандрогенную терапию. Предоперационное обследование больных включало в себя пальцевое ректальное исследование, определение уровня ПСА сыворотки крови, трансректальное УЗИ предстательной железы (ПЖ), трансректальную мультифокальную (12 точек) тонкоигольную пункционную биопсию ПЖ под ультразвуковым наведением, компьютерную или магнитно-резонансную томографию органов малого таза для оценки состояния регионарных лимфатических узлов.

Нервосберегающую ЭВХРП выполнял один хирург со значительным опытом, насчитывающим более 400 лапароскопических вмешательств при различных урологических заболеваниях. Все пациенты дали письменное информированное согласие на оперативное лечение.

С учетом особенностей хирургической анатомии ПЖ в ходе ЭВХРП с сохранением СНП выполнялось рассечение перипростатической фасции вдоль всей дорсальной поверхности ПЖ от основания до верхушки. Далее выполнялась диссекция тканей в слое между фасцией Денонвилле и простатической капсулой в краниолатеральном направлении от семенных пузырьков. Таким образом обеспечивался медиальный доступ к простатическим ножкам и СНП. Основная масса нервных пучков, проходящих по дорсолатеральной поверхности ПЖ, полностью отделялась от железы во время диссекции простатических ножек. В большинстве случаев пе-

рипростатическая фасция и СНП отделялись от простатической капсулы тупым путем. В случае возникновения кровотечения на данном этапе ЭВХРП мы использовали один из указанных способов остановки кровотечения: клипирование, биполярная коагуляция или ультразвуковая коагуляция. С учетом указанных интраоперационных особенностей все пациенты были разделены на три группы в зависимости от способа гемостаза при обработке СНП в ходе ЭВХРП: 1 группа – использование титановых клипс (ТК,  $n=12$ ); 2 группа – применение биполярной коагуляции (БК,  $n=12$ ); 3 группа – использование ультразвукового диссектора (УЗД,  $n=11$ ).

Для выполнения анализа результатов различных способов гемостаза при обработке СНП в ходе ЭВХРП мы оценили статус удержания мочи в двух контрольных точках: после удаления уретрального катетера и через 12 месяцев после оперативного лечения. После удаления уретрального катетера пациентов инструктировали о необходимости и правилах выполнения упражнений для мышц тазового дна.

Использовались следующие параметры наблюдения:

- достигнуто ли полное удержание мочи? (да/нет);
- количество используемых в день прокладок.

В тех случаях, когда у пациента до операции имелась эрекция, достаточная для совершения полового акта (19 из 35 пациентов), использовались дополнительные параметры наблюдения через 12 месяцев после оперативного лечения:

- имеется ли эрекция? (да/нет);
- удалось ли за период времени после операции добиться совершения полового акта? (да/нет).

Всем пациентам данной подгруппы после выписки из стационара был рекомендован ежедневный прием ингибиторов 5-фосфодиэстеразы (тадалафил). ■

С учетом нервосберегающего характера выполненных хирургических вмешательств мы уделили особое внимание показателям онкологической радикальности. В рамках анализа патоморфологического исследования операционного материала была изучена частота выявления положительного хирургического края (ПХК) и развития биохимического рецидива (БХР) в зависимости от вида оперативного вмешательства. БХР определяли как повышение уровня ПСА >0,2 нг/мл от надире после оперативного лечения при двух последовательных измерениях.

Статистическая обработка результатов произведена с использованием методов параметрической и непараметрической статистики. Оценка соответствия эмпирического закона распределения количественных переменных теоретическому закону нормального распреде-

ления выполнена с помощью критерия Шапиро-Уилка. Для описания количественных переменных, эмпирический закон которых не противоречил теоретическому закону нормального распределения, использованы среднее арифметическое значение и стандартное отклонение –  $M \pm \sigma$ . Для описания прочих количественных переменных средняя тенденция оценена медианой, а особенности закона распределения уточнялись границами интерквартильного размаха –  $Me [Q25\%; Q75\%]$ . Оценка значимости различий средних значений количественных показателей в независимых выборках выполнена по t-тесту Стьюдента. Для сравнения переменных, распределение которых значимо отличалось от закона нормального распределения, использовался U-критерий Манна-Уитни. Проверка гипотезы о происхождении групп, сформированных по ка-

чественному признаку, из одной и той же популяции проводилась на основе построения таблиц сопряженности наблюдаемых и ожидаемых частот; применялся критерий  $\chi^2$  Пирсона. Экспериментальный уровень значимости  $p$  учитывали с точностью до 0,05. Статистический анализ осуществлялся с использованием пакета программ Statistica 6.0 (StatSoft Inc., USA).

## РЕЗУЛЬТАТЫ

Характеристика предоперационных параметров у пациентов исследуемых групп представлена в таблице 1.

Представленные в таблице 1 данные демонстрируют, что группы пациентов статистически значимо не различались между собой по возрасту, уровню простатического специфического антигена, сумме баллов по Глиссону по результатам биопсии, клинической стадии заболевания ( $p > 0,05$ ). Объем ПЖ по данным УЗИ у пациентов группы 3 был несколько больше ( $p < 0,05$ ).

Данные о динамике восстановления удержания мочи у пациентов исследуемых групп представлены в таблице 2.

Как видно из таблицы 2, доля пациентов, полностью удерживающих мочу, была сравнимой в трех исследуемых группах и уже на первые сутки после удаления катетера составила 41,7–50% пациентов. Статистически достоверных различий в отношении этого показателя среди групп пациентов, перенесших ЭВХРП, в зависимости от способа гемостаза при обработке СНП в первые сутки после удаления катетера выявлено не было (между всеми группами  $p > 0,05$ , U-тест). Однако, спустя 12 месяцев после оперативного вмешательства доля пациентов, полностью удерживающих мочу, была выше в группе 1 (ТК) и составила 100% при 91,6% и 91% в группах 2 и 3, соответственно ( $p < 0,05$ ; U-тест).

В тех случаях, когда у пациента до операции имелась эрекция, до-

**Таблица 1. Характеристика предоперационных параметров у пациентов исследуемых**

| Показатель  | Группа 1 (ТК), n=12 | Группа 2 (БК), n=12 | Группа 3 (УЗД), n=11 |          |
|---|---------------------|---------------------|----------------------|----------|
| Возраст пациента, лет ( $M \pm \sigma$ )  | 62,2 ± 3,9          | 62,7 ± 5,4          | 61,9 ± 3,9           |          |
| Объем предстательной железы (УЗИ), см <sup>3</sup> (Me [Q25%; Q75%])                    | 30 (24; 32)         | 35 (24; 32)         | 42* (24; 32)         |          |
| Уровень общего ПСА крови, нг/мл (Me [Q25%; Q75%])                                       | 11 (9,1; 23,3)      | 11,9 (9,6; 17,4)    | 9,75 (8,15; 11,38)   |          |
| Распределение пациентов в зависимости от суммы баллов по Глиссону, абс. число (%)       | 2-4                 | 0                   | 0                    |          |
|   | 5-7                 | 12 (100)            | 12 (100)             |          |
|   | 8-10                | 0                   | 0                    |          |
| Распределение пациентов в зависимости от клинической стадии заболевания, абс. число (%) | T1c                 | 10 (83,3)           | 9 (75,1)             | 5 (45,5) |
|   | T2a                 | 0                   | 1 (8,3)              | 5 (45,5) |
|   | T2b                 | 0                   | 1 (8,3)              | 1 (9)    |
|   | T2c                 | 2 (16,7)            | 1 (8,3)              | 0        |

\* -  $p < 0,05$

**Таблица 2. Характеристика параметров удержания мочи у пациентов исследуемых групп в контрольных точках наблюдения**

| Время оценки / параметр                                     | Группа 1 (ТК), n=12 | Группа 2 (БК), n=12 | Группа 3 (УЗД), n=11 |
|---|---------------------|---------------------|----------------------|
| <b>1-е сутки после удаления катетера</b>                    |                     |                     |                      |
| Число пациентов, не удерживающих мочу                       | 6                   | 7                   | 6                    |
| Доля пациентов, полностью удерживающих мочу, абс. число (%) | 6 (50)              | 5 (41,7)            | 5 (45,5)             |
| Количество прокладок, за 1 сутки                            | 1 [1; 2]            | 1 [1; 2]            | 1 [1; 2]             |
| <b>12 месяцев после операции</b>                            |                     |                     |                      |
| Число пациентов, не удерживающих мочу                       | 0                   | 1                   | 1                    |
| Доля пациентов, полностью удерживающих мочу, абс. число (%) | 12 (100)            | 11 (96,6)           | 10 (91)              |
| Количество прокладок, за 1 сутки                            | 1 [1; 1]            | 1 [1; 1]            | 1 [1; 1]             |

\* -  $p < 0,05$

статочная для совершения полового акта, была изучена частота восстановления эрекции, достаточной для совершения полового акта спустя 12 месяцев после операции.

Полученные данные о восстановлении эрекции у пациентов исследуемых групп представлены в таблице 3.

Результаты анализа наших данных демонстрируют, что доля пациентов, имеющих эрекцию, достаточную для совершения полового акта, была выше в группе 1, где для гемостаза при обработке СНП использовали ТК (атермальное нервосбережение), и спустя 12 месяцев после оперативного лечения составила 66,7% пациентов (все группы при сравнении с группой 1:  $p < 0,05$ , U-тест). Различий в отношении этого показателя среди пациентов группы 2 и 3 (БК и УЗД) выявлено не было (все  $p > 0,05$ , U-тест).

С учетом нервосберегающего характера выполненных хирургических вмешательств мы уделили особое внимание показателям онкологической радикальности. В рамках анализа патоморфологического исследования операционного материала была изучена частота выявления ПХК и развития биохимического рецидива (БХР) в зависимости от вида оперативного вмешательства (табл. 4).

Отсутствие обнаружения ПХК в нашей серии наблюдений мы свя-

зываем со строгим соблюдением критериев отбора (в том числе, по данным интраоперационной оценки) пациентов для выполнения нервосберегающего вмешательства. Несмотря на это, при сроке последующего наблюдения продолжительностью 12 месяцев в группе 3 (УЗД) был отмечен один (9,1%) случай развития БХР, а в группе 1 (ТК) и 2 (БК) – по 2 (16,7% и 16,7%, соответственно) случая развития БХР.

### ОБСУЖДЕНИЕ

Чаще всего, выбор способа остановки кровотечения при обработке СНП основан на личных предпочтениях оперирующего хирурга. Тем не менее, существуют работы, подтверждающие тот факт, что особенности обработки СНП в ходе радикальной простатэктомии оказывают значимое влияние на восстановление эректильной функции в послеоперационном периоде.

Считается, что самого по себе физического сохранения СНП может оказаться недостаточно для восстановления эректильной функции. Нервы, входящие в состав СНП, представляют собой тонкие безмиелиновые нервные волокна, требующие осторожной диссекции без тракции тканей для исключения какого-либо повреждения этих структур [8]. Более того, применение термической энергии при дис-

секции СНП может приводить к проходящему или долговременному повреждению данных нервных волокон. Согласно результатам A. Ong и соавт., которые осуществили сравнительное исследование по сохранению СНП у собак при использовании монополярной, биполярной, ультразвуковой энергии или атермального (без применения термической энергии) нервосбережения, показатели давления в кавернозных телах после операции были значительно снижены в группах животных, где применялись различные виды термической энергии, по сравнению с группой атермального нервосбережения и контрольной группой. Авторы данной работы пришли к выводу, что вид и количество использованной энергии оказывают влияние на восстановление эректильной функции [9]. На основании результатов нашего исследования также следует подчеркнуть преимущества использования атермальной методики гемостаза с использованием ТК в отношении показателей восстановления удержания мочи и эректильной функции после РП.

Имеются и клинические работы на данную тему. T. Ahlering и соавт. продемонстрировали в рамках исследования типа «случай-контроль» эффект применения термической энергии на восстановление потенции в раннем послеоперационном периоде после радикальной простатэктомии. Эректильная функция после операции имела у 8,3% (3/36) пациентов в группе с использованием коагуляции в сравнении с 43% (10/23) пациентов в группе без использования коагуляции [10]. Полученные нами данные, несмотря на известные ограничения, связанные с малым объемом выборки пациентов, свидетельствуют о сопоставимых показателях в отношении восстановления потенции. Отказ от использования коагуляции позволяет значительно повысить вероятность восстановления эрекции, достаточной для

**Таблица 3. Характеристика параметров восстановления эрекции у пациентов исследуемых групп через 12 месяцев после оперативного лечения**

| Время оценки / параметр   | Группа 1 (ТК), n=6 | Группа 2 (БК), n=5 | Группа 3 (УЗД), n=8 |
|---|--------------------|--------------------|---------------------|
| <b>12 месяцев после операции</b>  |                    |                    |                     |
| Число пациентов: эрекция отсутствует  | 2                  | 3                  | 5                   |
| Доля пациентов, имеющих эрекцию, достаточную для совершения полового акта, абс. число (%) | 4 (66,7) *         | 2 (40)             | 3 (37,5)            |
| только пациенты с эрекцией, достаточной для совершения полового акта, до операции         |                    |                    |                     |

\* -  $p < 0,05$

**Таблица 4. Частота выявления положительного хирургического края и частота развития биохимического рецидива у пациентов исследуемых групп через 12 месяцев после оперативного лечения**

| Время оценки / параметр | Группа 1 (ТК), n=12 | Группа 2 (БК), n=12 | Группа 3 (УЗД), n=11 |
|-------------------------|---------------------|---------------------|----------------------|
| ПХК, абс. число (%)     | 0                   | 0                   | 0                    |
| БХР, абс. число (%)     | 2 (16,7)            | 2 (16,7)            | 1 (9,1)              |



совершения полового акта после ЭВХРП.

Существуют и другие подходы к снижению травматичности гемостаза при обработке СНП в ходе нервосберегающей РП. Например, K. Zorn и соавт. изучили возможности использования гипотермии при нервосбережении. Охлаждения области малого таза добивались с помощью ирригации операционного поля холодным физиологическим раствором. Данный метод, согласно представленным результатам, приводил к значительному улучшению восстановления как эректильной функции, так и удержания мочи [11].

Еще одна группа исследователей под руководством T. Gianduzzo

изучила у собак возможность применения КТР-лазера (неодимовый лазер на гранате (Nd:YAG)), спаренного с нелинейным кристаллом титанил фосфата калия) для диссекции СНП и сравнила полученные результаты с результатами применения ультразвукового диссектора и ножниц. Применение КТР-лазера приводило к сравнимым с использованием атермального нервосбережения результатам и превосходило использование ультразвукового диссектора в отношении сохранения функции кавернозных нервов [12]. Таким образом, разные способы обработки СНП могут приводить к различным результатам в отношении восстановления эректильной функции после ради-

кальной простатэктомии. [13,14]. Наши результаты также подтверждают данное предположение.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Представленные результаты сравнительного анализа различных способов гемостаза при обработке сосудисто-нервных пучков в ходе эндовидеохирургической радикальной простатэктомии демонстрируют, что восстановление удержания мочи и эректильной функции зависит от применяемой методики гемостаза. При этом использование титановых клипс позволяет снизить частоту развития указанных осложнений. ■

**Ключевые слова:** рак предстательной железы, эндовидеохирургическая внебрюшинная радикальная простатэктомия, сосудисто-нервный пучок, гемостаз, отдаленные результаты, эректильная дисфункция, удержание мочи, биохимический рецидив.

**Key words:** prostate cancer, endovideosurgical extraperitoneal radical prostatectomy, vascular-neural bundle, hemostasis, long-term results, erectile dysfunction, urinal retention, biochemical recurrence.

### Резюме:

Целью нашего исследования явилось сравнение различных способов гемостаза при обработке сосудисто-нервных пучков в ходе эндовидеохирургической внебрюшинной радикальной простатэктомии в отношении риска развития эректильной дисфункции и недержания мочи.

**Материалы и методы.** С 2009 по 2013 год в проспективное исследование было включено 35 пациентов, перенесших нервосберегающую эндовидеохирургическую внебрюшинную радикальную простатэктомию (ЭВРПЭ). Средний возраст больных составил  $62,2 \pm 4,3$  года (от 54 лет до 69 лет). Медиана объема предстательной железы по данным УЗИ составила  $39 \text{ см}^3$  (интерквартильный размах [32; 56]). Медиана уровня общего простатспецифического антигена крови составила  $11,1 \text{ нг/мл}$  (интерквартильный размах [8,1; 17,4]). До операции все пациенты полностью удерживали мочу и отмечали наличие эректильной функции.

Все пациенты были разделены на три группы в зависимости от способа гемостаза при обработке СНП в ходе ЭВХРП: I группа – использование титановых клипс ( $n=12$ ); II группа – применение биполярной коагуляции ( $n=12$ ); III группа – использование ультразвукового диссектора ( $n=11$ ). Эректильная функция и способность удержания мочи после операции оценивалась в 2 контрольных точках: после удале-

### Summary:

#### A Comparative analysis of various methods of hemostasis in the treatment of neurovascular bundles during nerve-sparing extraperitoneal endovideosurgical radical prostatectomy

S.V. Popov, I.N. Orlov, P.V. Vyazovtsev, M.B. Borisenkov, I.V. Sushina, E.A. Grin, A.M. Gulko

**The aim** of our study was to compare different methods of hemostasis in the treatment of neurovascular bundles during endovideosurgical extraperitoneal radical prostatectomy (EERPE) regarding the risk of developing erectile dysfunction and urinary incontinence.

**Materials and methods.** The prospective study comprised 35 patients, who underwent nerve-sparing EERPE over the period of 2009-2013.

The mean age of patients was  $62.2 \pm 4.3$  years (from 54 to 69 years). The median volume of the prostate was  $39 \text{ cm}^3$ , according to the ultrasonography data (interquartile range [32, 56]). The median level of the total prostate-specific blood antigen was  $11.1 \text{ ng/ml}$  (interquartile range [8.1, 17.4]). All patients demonstrated complete urinary continence before the surgery and marked the presence of erectile function.

All patients were divided into three groups, depending on the method of hemostasis in the treatment of neurovascular bundles during EERPE: Group I – the use of titanium clips ( $n = 12$ ); Group II – the application of bipolar coagulation ( $n = 12$ ); III group – the use of an ul-

ния уретрального катетера и через 12 месяцев после оперативного лечения.

**Результаты.** Спустя 12 месяцев после оперативного вмешательства доля пациентов, полностью удерживающих мочу, была выше в группе I (титановые клипсы) и составила 100 % при 91,6% и 91% в группах II и III (все  $p < 0,05$ , U-тест).

Доля пациентов, имеющих достаточную эрекцию, была достоверно выше в группе I, где для гемостаза использовали титановые клипсы ( $p < 0,05$ , U-тест).

**Заключение.** Представленные результаты сравнительного анализа различных способов гемостаза при обработке сосудисто-нервных пучков в ходе эндовидеохирургической радикальной простатэктомии демонстрируют, что восстановление способности удержания мочи и эректильной функции зависит от применяемой методики гемостаза. При этом использование титановых клипс позволяет снизить частоту развития указанного осложнения.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

trasonic dissector (n = 11). Erectile function and urinary continence were assessed at 2 control points: after the removal of urethral catheter and 12 months after the surgery.

**Results:** 12 months after surgery, 100% of patients in Group I demonstrated urinary continence, which is higher than in Groups II (91.6%) and III (91%) ( $p < 0.05$  in all cases, U-test).

The proportion of patients with a sufficient erection was significantly higher in Group I, where titanium clips were used for hemostasis ( $p < 0.05$ , U-test).

**Conclusion.** The provided data of a comparative analysis of various methods of hemostasis in the treatment of neurovascular bundles during endovideosurgical radical prostatectomy show that the recovery of urinary continence and the erectile function depends on the method used for hemostasis. Wherein the use of titanium clips makes it possible to reduce the frequency of this complication.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

## ЛИТЕРАТУРА

- Mottet N, Bastian PJ, Bellmunt J, van der Berg RCN, Bolla M, van Caswren NJ, et al. Guidelines on Prostate Cancer. URL: [http://uroweb.org/wp-content/uploads/1607-Prostate-Cancer\\_LRV3.pdf](http://uroweb.org/wp-content/uploads/1607-Prostate-Cancer_LRV3.pdf) (on 16.05.2015)
- Menon M, Hemal A, Tewari A, Shrivastava A, Bhandari A. The technique of apical dissection of the prostate and urethrovesical anastomosis in robotic radical prostatectomy. *BJU Int* 2004;93(6):715-719. doi: 10.1111/j.1464-410X.2003.04748.x
- Smith JA Jr. Robotically assisted laparoscopic prostatectomy: an assessment of its contemporary role in the surgical management of localized prostate cancer. *Am J Surg* 2004;188(4A Suppl):63-67. doi: 10.1016/j.amjsurg.2004.08.006
- Abdollah F, Sun M, Suardi N, Gallina A, Bianchi M, Tutolo M, et al. Prediction of functional outcomes after nerve-sparing radical prostatectomy: results of conditional survival analyses. *Eur Urol* 2012;62(1):42-52. doi: 10.1016/j.eururo.2012.02.057.
- Menon M, Kaul S, Bhandari A, Shrivastava A, Tewari A, Hemal A. Potency following robotic radical prostatectomy: a questionnaire based analysis of outcomes after conventional nerve sparing and prostatic fascial sparing techniques. *J Urol* 2005;174(6):2291-2296. doi: 10.1097/01.ju.0000181825.54480.eb
- Guillonnet B. Neurological and vascular preservation during laparoscopic radical prostatectomy *Prog Urol* 2009;19 (Suppl 4):180-2. doi: 10.1016/S1166-7087(09)73370-6.
- Stolzenburg JU, Kyriazis I, Fahlenbrach C, Gilfrich C, Günster C, Jeschke E, et al. National trends and differences in morbidity among surgical approaches for radical prostatectomy in Germany. *World J Urol* 2016;34(11):1515-1520. doi: 10.1007/s00345-016-1813-7
- Robotic Urology. [Hubert J, Wiklund P. eds.]. *Springer International Publishing*. 2018. 578 p.
- Ong AM, Su LM, Varkarakis I, Inagaki T, Link RE, Bhayani SB, et al. Nerve sparing radical prostatectomy: Effects of hemostatic energy sources on the recovery of cavernous nerve function in a canine model. *J Urol* 2004;172(4 Pt 1):1318-22.
- Ahlering T, Eichel L, Skarecky D. Rapid communication: early potency outcomes with cautery-free neurovascular bundle preservation with robotic laparoscopic radical prostatectomy. *J Endourol* 2005;19(6):715-718.
- Zorn KC, Bhojani N, Gautam G, Shikanov S, Gofrit ON, Jayram G, et al. Application of ice cold irrigation during vascular pedicle control of robot-assisted radical prostatectomy: enSeal instrument cooling to reduce collateral thermal tissue damage. *J Endourol* 2010;24(12):1991-1996. doi: 10.1089/end.2010.0392.
- Gianduzzo T, Colombo JR Jr, Haber GP, Hafron J, Magi-Galluzzi C, Aron M, et al. Laser robotically assisted nerve-sparing radical prostatectomy: a pilot study of technical feasibility in the canine model. *BJU Int* 2008;102(5):598-602. doi: 10.1111/j.1464-410X.2008.07708.x.
- Harris CR, Punnen S, Carroll PR. Men with low preoperative sexual function may benefit from nerve sparing radical prostatectomy. *J Urol* 2013;190(3):981-6. doi: 10.1016/j.juro.2013.02.008.
- Ganzer R, Do M, Rai BP, Dietel A, Stolzenburg JU. Laparoscopic radical prostatectomy. *Urologe A* 2015;54(2):172-7. doi: 10.1007/s00120-014-3664-4.

# Оптимизация функциональных результатов радикальной простатэктомии. Программы реабилитации пациентов

**И.А. Абоян, Ю.Н. Орлов, С.М. Пакус, Д.И. Пакус, В.Э. Абоян**  
МБУЗ КДЦ «Здоровье» г. Ростов-на-Дону

## Сведения об авторах:

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

*Aboyan I.A. – Dr. Sc., Professor, urologist, clinical and diagnostic center "Health", Rostov-on-Don, e-mail: aboyan@center-zdorovie.ru*

*Орлов Ю.Н., врач уролог, МБУЗ КДЦ Здоровье г. Ростов-на-Дону, orlovurolog@gmail.com*

*Orlov Yu.N. – urologist, clinical and diagnostic center "Health", Rostov-on-Don, Rostov-on-Don, e-mail: orlovurolog@gmail.com*

*Пакус С.М. – к.м.н., врач уролог, МБУЗ КДЦ Здоровье г. Ростов-на-Дону, e-mail: sergejj.pakus@rambler.ru*

*Pakus SM – PhD, urologist, clinical and diagnostic center "Health", Rostov-on-Don, e-mail: sergejj.pakus@rambler.ru*

*Пакус Д.И., к.м.н., врач уролог, МБУЗ КДЦ Здоровье г. Ростов-на-Дону,*

*Pakus D.I. – PhD, urologist, clinical and diagnostic center "Health", Rostov-on-Don*

*Абоян В.Э., к.м.н., врач уролог, МБУЗ КДЦ Здоровье г. Ростов-на-Дону, e-mail: v-aboyan@yandex.ru*

*Aboyan V.E. – PhD, I.A. urologist, clinical and diagnostic center "Health", Rostov-on-Don, e-mail: aboyan@yandex.ru*

**Р**ак предстательной железы (РПЖ) является одним из наиболее распространенных злокачественных заболеваний у мужчин. Согласно эпидемиологическим отчетам Американского онкологического общества в 2017 году зарегистрировано 161360 новых случаев РПЖ и 26730 летальных исходов от РПЖ [1]. Следует отметить, что определение уровня простатспецифического антигена (ПСА) в последние два десятилетия способствовало росту выявляемости РПЖ на ранних стадиях во всем мире [2]. Многими исследованиями подтверждена высокая эффективность радикальной простатэктомии (РПЭ), как основного метода лечения пациентов с локализованными формами РПЖ и ожидаемой продолжительностью жизни более 10 лет [3,4]. Внедрение РПЭ в качестве основного метода хирургического лечения РПЖ привело также к увеличению количества пациентов с осложнениями оперативного лечения РПЖ, такими как недержание мочи и эректильной дисфункцией, оказывающими негативное влияние на качество жизни и удовлетворенность хирургическим лечением [5-7]. Необходимо отметить, что

прогресс в понимании тазовой анатомии и совершенствование хирургической техники, позволили снизить частоту осложнений после хирургического лечения РПЖ. Повышение выявляемости РПЖ и, как следствие, рост количества пациентов, подвергнутых хирургическому лечению, способствует увеличению больных с недержанием мочи и эректильной дисфункцией [3,8].

По данным систематического обзора V. Ficarra и соавт., частота эректильной дисфункции после РПЭ составляет 6-68%, а время до восстановления эрекции может достигать нескольких лет [6]. Распространенность недержания мочи после РПЭ варьирует от 1 до 87% в зависимости от методов диагностики, времени послеоперационного периода и хирургической техники [9,10]. Необходимо отметить, что время восстановления удержания мочи в послеоперационном периоде может составлять от года до двух лет [11]. Принимая во внимание данные последних исследований, инвазивные методы лечения недержания мочи и эректильной дисфункции не следует использовать, как минимум на протяжении одного года после РПЭ. Необходимость применения паци-

ентами гигиенических средств для улавливания мочи (памперсов, прокладок, кондомных устройств) сопровождается не только ухудшением качества жизни, но и социальной дезадаптацией, приводящей к утрате трудоспособности [12].

Учитывая высокую актуальность улучшения функциональных результатов РПЭ нами выполнен анализ научной литературы по современным методам послеоперационного восстановления эректильной функции и удержания мочи у пациентов после хирургического лечения РПЖ.

При изучении исследований, связанных с консервативной терапией недержания мочи, после РПЭ, нами выявлено, что на сегодняшний день не существует единых подходов и стратегий к терапии послеоперационной инконтиненции [13]. Так, Европейская Ассоциация Урологов, рекомендует в качестве первой линии терапии недержания мочи после простатэктомии использовать тренировку мышц тазового дна, а при наличии ургентного или смешанного типов недержания мочи – назначение антимускариновой терапии. В случае неэффективности консервативной терапии рекомендовано хирурги-



ческое лечение недержания мочи – имплантация искусственного сфинктера мочевого пузыря [14]. Мероприятия по изменению образа жизни, такие как сокращение потребления жидкости, ограничение потребления кофеин содержащих напитков, острой пищи также способствуют уменьшению симптомов нарушения мочеиспускания и недержания мочи [15].

Между тем, по данным систематического обзора R. MacDonald и соавт. эффективными аппаратными методами лечения недержания мочи после РПЭ, оказались экстракорпоральная магнитная иннервация и электрическая стимуляция мышц тазового дна [16], а B. Berghmans и соавт. показали, что использование электрической стимуляции усиливает эффект тренировки мышц тазового дна при недержании мочи [17]. В исследовании R. Yang и соавт. показано, что применение солифенацина в раннем послеоперационном периоде после простатэктомии способствовало улучшению удержания мочи [18].

Не менее значимой медицинской и социальной проблемой является лечение эректильной дисфункции после РПЭ.

Первое успешное исследование пенильной фармакологической реабилитации было проведено F. Montorsi и соавт. в 1997 году, которые показали эффективность использования интракавернозных инъекций алпростадилла пациентам после РПЭ [19]. В 2008 году H. Padma-Nathan и соавт. впервые доказали профилактический и лечебный эффект применения ингибиторов фосфодиэстеразы 5 типа (ФДЭ-5) при эректильной дисфункции после хирургического лечения РПЖ [20]. В 2014 году X. Wang и соавт. провели мета-анализ который показал, что применение ингибиторов ФДЭ-5 является эффективным методом лечения эректильной дисфункции после нервосберегающей РПЭ [21].

По данным ряда авторов аппаратное воздействие, такое как вакуум-терапия, вибростимуляция

полового члена, экстракорпоральная ударно-волновая терапия, является эффективным методом восстановления эректильной функции, после хирургического лечения РПЖ [22-24].

Таким образом, согласно литературным данным, помимо фармакотерапии, применение аппаратных методов существенно улучшает удержание мочи, эректильную функцию и качество жизни пациентов после радикальной простатэктомии. Однако на сегодняшний день не существует единых подходов к ведению таких пациентов, отсутствует комплексный подход к лечению таких послеоперационных осложнений, как эректильная дисфункция и недержание мочи.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

С целью улучшения функциональных результатов РПЭ нами созданы стандартизированные программы реабилитации пациентов с эректильной дисфункцией и недержанием мочи после радикальной простатэктомии и послеоперационного наблюдения.

Для реализации программы реабилитации нами разработано и внедрено программное обеспечение, интегрированное во внутрибольничную информационную систему, направленное на сбор и анализ имеющихся медицинских данных пациентов с диагнозом РПЖ. Создан реестр пациентов, перенесших хирургическое лечение РПЖ, позволяющий отслеживать динамику онкологических и функциональных результатов. В нашем центре выполняются следующие виды радикального хирургического лечения РПЖ: робот-ассистированная РПЭ, позадилонная РПЭ, промежностная РПЭ. При заполнении кода операции (простатэктомия) в протоколе информационной системы пациент автоматически включается в реестр.

В результате, при оценке текущего статуса пациента в электронной

истории болезни доступен автоматически пополняемый реестр пациентов с диагнозом РПЖ, в котором отображается динамика результата лабораторных, инструментальных обследований, а также показатели валидизированных опросников, заполняемых пациентами до и после хирургического лечения РПЖ.

В зависимости от метода хирургического лечения количество и профиль послеоперационных осложнений может отличаться. Несмотря на неоднородность пациентов по методам хирургического лечения, принципы реабилитации остаются неизменными.

В послеоперационном периоде пациенты консультируются врачом-урологом «Центра реабилитации». Пациентам производится общеклиническое и инструментальное обследование, выполняется оценка функциональных результатов хирургического лечения. Для диагностики функциональных результатов используем опросник по недержанию мочи (ICIQ-SF), тест с прокладками, международный индекс эректильной функции (МИЭФ-5), качеству жизни (SF-36, QOL), дневника мочеиспусканий и опросника по дифференциальной диагностике типов недержания. При отсутствии данных за рецидив заболевания специалистом выбирается приоритетное направление реабилитации.

Схематично «Программа реабилитации пациентов после радикального хирургического лечения локализованного рака предстательной железы» представлена в приложении 1.

Программы реабилитации эректильной дисфункции и недержания мочи состоят из четырех линий лечения, которые могут назначаться через 1 месяц после выписки из стационара, затем каждые 3 месяца до 12 месяцев послеоперационного периода.

Программа комплексного лечения пациентов с недержанием мочи перенесших оперативное вмешательство по поводу локализованной

формы РПЖ представлена в таблице 1.

Первая линия терапии проводится через 15-30 дней после выписки из стационара. При наличии симптомов ургентности пациенту назначается антимускариновая терапия или селективный агонист  $\beta_3$ -адренорецепторов.

При положительном эффекте после любой из линий лечения пациент переходит в программу динамического наблюдения.

При сохраняющемся недержании мочи в течение 2-3 месяцев послеоперационного периода, при отсутствии положительной динамики по данным ICIQ-SF, теста с прокладками (PAD-теста) нами выполняется комплексное уродинамическое исследование (КУДИ) для оценки функционального состояния мочевого пузыря и сфинктера уретры, как возможных причин инконтиненции.

После выполнения КУДИ пациенту назначается вторая линия лечения. В зависимости от результатов уродинамических исследований может быть назначена персонифицированная медикаментозная терапия (антимускариновая терапия, селективный агонист  $\beta_3$ -адренорецепторов либо комбинация препаратов). При сохранении инконтиненции к 9

месяцу послеоперационного периода пациенту назначается третья линия лечения.

Следует отметить, что на протяжении всего послеоперационного периода пациенты ежедневно выполняют гимнастику по укреплению мышц тазового дна. Для повышения эффективности тренировки мышц тазового дна нами создан видеодиск с оригинальной методикой гимнастики.

Мы также рекомендуем пациентам поведенческую терапию, такую как нормализация массы тела, ограничение потребления кофеин-содержащих напитков, алкоголя, жидкости, острой, соленой пищи.

Считаем целесообразным при неэффективности консервативного лечения в сроки 12-18 месяцев после повторного выполнения КУДИ, переходить к 4-й линии реабилитации – хирургическому лечению. В зависимости от тяжести и вида недержания мочи используются следующие методы хирургического лечения: имплантация искусственного сфинктера мочевого пузыря, слинговая уретропексия, парауретральные инъекции объемобразующих материалов, ВОТОХ-инъекции.

Вторым направлением программы реабилитации пациентов после радикального хирургического

лечения РПЖ является лечение эректильной дисфункции состоящей также из четырех линий лечения. Данная программа представлена в таблице 2.

В раннем послеоперационном периоде после удаления уретрального катетера с целью профилактики кавернозного фиброза пациенты ежедневно получают ингибиторы ФДЭ-5 в минимальной дозировке.

На протяжении всего лечения в качестве поведенческой терапии мы рекомендуем пациентам осуществлять регулярную визуальную сексуальную стимуляцию.

В первой линии терапии нами используются аппаратные методики, включающие в себя вакуум-терапию, вибростимуляцию полового члена и БОС-терапию.

При недостаточной эффективности или незначительной динамике по шкале МИЭФ-5 осуществляем переход ко второй линии лечения, включающей в себя: экстракорпоральную ударно-волновую терапию (ESWL), вибростимуляцию полового члена, БОС-терапию.

В случае отсутствия спонтанных или вызванных эрекции к 6 месяцу послеоперационного периода пациенту предлагается применение интракавернозных инъекций вазоактивных препаратов. Нами проводится обучение пациентов и подбор дозировки данных препаратов.

При неэффективности всех линий лечения к 12-18 месяцу послеоперационного периода пациенту предлагается хирургическое лечение – интракавернозная имплантация пенильных протезов.

Следует отметить, что переход от одной линии лечения к последующей производится при отсутствии рецидива РПЖ.

Возможно повторное назначение линий консервативного лечения недержания мочи и эректильной дисфункции при положительном эффекте от терапии, длительности послеоперационного периода менее 12 месяцев и в случае отказа пациента от хирургического лечения.

**Таблица 1. Линии терапии недержания мочи**

| 1 линия терапии   | 2 линия терапии   | 3 линия терапии  | 4 линия терапии     |
|---|---|--|---------------------|
| Биологически обратная связь (БОС-терапия)                 | Биологически обратная связь (БОС-терапия)                 | Биологически обратная связь (БОС-терапия)              | Оперативное лечение |
| Экстракорпоральная электростимуляция мышц тазового дна    | Экстракорпоральная электростимуляция мышц тазового дна    | Экстракорпоральная электростимуляция мышц тазового дна |                     |
| Экстракорпоральная магнитная иннервация мышц тазового дна | Экстракорпоральная магнитная иннервация мышц тазового дна | Магнито-инфракрасная лазерная терапия (МИЛ-терапия)    |                     |
| Аппаратная психофизическая коррекция                      | Аппаратная психофизическая коррекция                      | Гидротерапия   |                     |

**Таблица 2. Линии терапии эректильной дисфункции**

| 1 линия терапии                           | 2 линия терапии                                   | 3 линия терапии                        | 4 линия терапии       |
|---|---|--|-----------------------|
| Ингибиторы ФДЭ-5                          | Ингибиторы ФДЭ-5                                  | Интракавернозные инъекции аллпростадил | Хирургическое лечение |
| Вакуум-терапия                            | Экстракорпоральная ударно-волновая терапия (ESWL) |  |                       |
| Вибростимуляция полового члена            | Вибростимуляция полового члена                    |  |                       |
| Биологически обратная связь (БОС-терапия) | Биологически обратная связь (БОС-терапия)         |  |                       |

## РЕЗУЛЬТАТЫ

Программа реабилитации пациентов после радикального хирургического лечения локализованного РПЖ функционирует более 12 месяцев. За данный период 84 пациента получили комплексное лечение в условиях «Центра реабилитации». Необходимо отметить, что 6 пациентов были исключены из исследования, в связи с положительным хирургическим краем ( $n=1$ ), биохимическим рецидивом РПЖ ( $n=2$ ), стенозом везико-уретрального анастомоза ( $n=3$ ). В нашем наблюдении 11 пациентов после операции не нуждались в реабилитационных мероприятиях. В итоге, в исследование было включено 67 пациентов. В зависимости от направления программы реабилитации пациенты были разделены на две группы. Первая группа составила 43 пациента, получивших лечение по программе лечения недержания мочи. Вторая группа составила 24 пациента, получивших лечение по программе лечения эректильной дисфункции. Средний возраст пациентов группы 1 составил  $69,5 \pm 4,63$  года, в группе 2 –  $65,8 \pm 3,4$  года, соответственно ( $p < 0,01$ ).

По данным литературы на сегодняшний день не существует единообразных критериев оценки недержания мочи и эректильной дисфункции после РПЭ, исследователи не всегда принимают во внимание время послеоперационного периода, хирургическую технику. Учитывая гетерогенность методов диагностики недержания мочи и эректильной дисфункции, мы использовали опросник ICIQ-SF и тест с прокладками. Критерием отсутствия недержания мочи являлось использование пациентом менее одной прокладки в сутки и балл по шкале ICIQ-SF менее пяти. При диагностике эректильной дисфункции использован опросник МИЭФ-5, критерием отсутствия эректильной дисфункции нами было определено как балл по шкале МИЭФ-5 более 16.

*Результаты реабилитации пациентов в группе 1 с недержанием мочи через 12 месяцев послеоперационного*

*периода.* До начала реабилитации средний балл по опроснику ICIQ-SF составлял 14 баллов, что соответствует тяжелой степени недержания мочи, при этом пациенты использовали более четырех прокладок в сутки. После окончания 3-й линии реабилитации 37 (86%) пациентов имели средний балл по опроснику ICIQ-SF равный 5, что соответствует легкой степени недержания мочи ( $p < 0,01$ ), а количество использованных прокладок сократилось до одной и менее в сутки ( $p < 0,01$ ). Хирургическое лечение (4 линия терапии) было выполнено 3 (7%) пациентам: 2 пациентам – слинговая уретропексия, 1 пациенту – VOTOX-терапия.

Среди прошедших 3 линии реабилитации 3 (7%) пациента, имевшие средний балл по опроснику ICIQ-SF равный 12 (средняя степень недержания мочи), использовавшие более 2 прокладок в сутки, отказались от хирургического лечения (4 линия реабилитации) и продолжили консервативную терапию.

*Результаты реабилитации пациентов с эректильной дисфункцией через 12 месяцев послеоперационного периода.* В предоперационном периоде средний балл по шкале МИЭФ-5 у пациентов составил 20 баллов. Перед началом реабилитации пациентам группы 2 выполнялась оценка степени выраженности эректильной дисфункции с помощью международного индекса эректильной дисфункции (МИЭФ-5). Средний балл по опроснику МИЭФ-5 до реабилитации составил 8 баллов, что соответствует выраженной степени эректильной дисфункции. После окончания 2-й линии реабилитации 11 (45,8%) пациентов имели средний балл по опроснику МИЭФ-5 равный 16, что соответствует легкой степени эректильной дисфункции ( $p < 0,01$ ). Между тем, 4 (16,8%) пациента, имевшие средний балл по опроснику МИЭФ-5 равный 12 (умеренная эректильная дисфункция), отказались от 3-й (интракавернозных инъекций) и 4-й (хирургическое лечение) линий реабилитации и продолжили неинвазивные методы лечения. У 7 (29%) пациентов после

2-й линии реабилитации, имевшие средний балл по опроснику МИЭФ-5 равный 8 (значительная эректильная дисфункция), в качестве основного метода лечения ЭД использовались интракавернозные инъекции алпростадил (3 линия реабилитации). Хирургическое лечение (4 линия реабилитации) было выполнено 2 (8,4%) пациентам – интракавернозная имплантация пенильных протезов.

## ОБСУЖДЕНИЕ

Эректильная дисфункция и недержание мочи, являются частыми осложнениями РПЭ, оказывающими негативное влияние на качество жизни и удовлетворенность пациента результатами хирургического лечения [5-7]. Прогресс в понимании тазовой анатомии и совершенствование хирургической техники, бесспорно, позволили снизить частоту осложнений после хирургического лечения РПЖ. Однако повышение выявляемости РПЖ и, как следствие, рост количества пациентов, подвергнутых хирургическому лечению, способствуют увеличению общей частоты недержания мочи и эректильной дисфункции [3,8]. В связи с этим, в настоящее время большое внимание исследователей уделяется оптимизации функциональных результатов и разработке стратегий фармакологического, аппаратного и хирургического лечения недержания мочи и эректильной дисфункции после РПЭ [16-24]. Однако, отсутствуют сравнительные исследования, посвященные эффективности различных реабилитационных стратегий. Рекомендации относительно сроков реабилитации также варьируют у различных авторов [25,26]. Таким образом, на сегодняшний день отсутствует единый подход к реабилитации пациентов после радикальной простатэктомии.

В нашем исследовании проанализирована эффективность созданных нами программ реабилитации за период 12 месяцев у 67 пациентов после РПЭ с недержанием мочи и эректильной дисфункцией. Особенность



нашей программы состоит в комплексном и унифицированном использовании методов аппаратного и медикаментозного лечения недержания мочи и эректильной дисфункции.

Для реабилитации 43 пациентов с недержанием мочи мы использовали аппаратные методы: экстракорпоральную магнитную иннервацию, электрическую стимуляцию мышц тазового дна, БОС-терапию, а также поведенческую терапию и фармакологическое лечение – антимускариновую терапию. Использование данной стратегии позволило значительно улучшить удержание мочи у пациентов.

При пенильной реабилитации у пациентов с эректильной дисфункцией мы рекомендовали ежедневный прием ингибиторов ФДЭ-5 в низкой дозировке. Нами также использовались аппаратные методы: вакуум-те-

рапия, вибростимуляция полового члена, БОС-терапия, экстракорпоральная ударно-волновая терапия, интракавернозные инъекции.

Таким образом, программы реабилитации с использованием комплексного подхода позволяют в более короткие сроки восстановить удержание мочи и эректильную функцию, снизить процент пациентов нуждающихся в хирургическом лечении, а линии реабилитации способствуют индивидуализации лечения, тем самым повышая приверженность пациентов к терапии.

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Оптимизация функциональных результатов является одной из основных задач, ведущих к улучшению качества жизни пациентов. Программа реабилитации пациентов после ради-

кального хирургического лечения локализованного РПЖ создана, внедрена и реализуется в МБУЗ КДЦ «Здоровье» г. Ростова-на-Дону. Используемая нами программа послеоперационной реабилитации позволяет ускорить процесс восстановления удержания мочи и эректильной функции у пациентов, перенесших РПЭ, а также снизить частоту выполнения хирургической коррекции данных осложнений. В нашем исследовании выявлена положительная связь послеоперационной реабилитации и восстановлением эректильной функции и удержанием мочи. Нами планируется последующая оценка результатов программы реабилитации, с длительным периодом наблюдения. Для долгосрочной оценки эффективности реабилитации требуется включение в исследование большого количества пациентов. ■

**Ключевые слова:** рак предстательной железы, хирургическое лечение, недержание мочи, эректильная дисфункция, программа реабилитации, автоматизированная система.

**Key words:** prostate cancer, surgical treatment, urinary incontinence, erectile dysfunction, rehabilitation program, automated system.

### Резюме:

**Введение.** В настоящее время основным методом хирургического лечения локализованной формы рака предстательной железы (РПЖ), обеспечивающим высокую безрецидивную выживаемость является радикальная простатэктомия (РПЭ). Частыми осложнениями этой операции являются недержание мочи и эректильная дисфункция (ЭД). К сожалению, на сегодняшний день не существует единых подходов к реабилитации пациентов после РПЭ.

**Материалы и методы.** Для решения данной проблемы нами создана программа послеоперационной реабилитации. С целью реализации программы разработано и внедрено программное обеспечение, интегрированное во внутрибольничную информационную систему, создан реестр пациентов с диагнозом РПЖ. Для оценки функциональных результатов использованы валидизированные опросники ICIQ-SF, МИЭФ-5 и PAD-тест. При реабилитации больных с ЭД и недержанием мочи используются три линии аппаратного и фармакологического лечения с учетом длительности послеоперационного периода, результатов уродинамических исследований и индивидуальных особенностей пациента.

**Результаты.** 84 пациента после РПЭ получили комплексное лечение в условиях «Центра реабилитации». У больных с недержанием мочи до начала реабилитации средний балл по опроснику ICIQ-SF составлял 14 баллов (тяжелая степень недержания мочи), после окончания 3-й линии реабилитации 37 (86%) пациентов имели средний балл по опроснику ICIQ-SF равный 5 (легкая степень недержания мочи) ( $p < 0,01$ ). Хирургическое лечение (4 линия терапии) было выполнено 3 (7%) пациентам с недержанием мочи. Перед началом реабилитации у пациентов с ЭД после РПЭ средний балл по опроснику МИЭФ-5 составил 8 баллов (выраженная степень ЭД). После окончания 2-й линии реабилитации 11 (45,8%) пациентов имели средний балл по опроснику МИЭФ-5 равный 16 (легкая степени ЭД) ( $p < 0,01$ ). 4 (16,8%) пациента, имевшие средний балл по опроснику МИЭФ-5 равный 12, отказались от 3-й и 4-й линий реабилитации и продолжили неинвазивные методы лечения. У 7 (29%) пациентов со значительной ЭД после 2-й линий реабилитации в качестве

### Summary: Optimization of functional results of radical prostatectomy. Rehabilitation programs for patients.

I.A. Aboyan, Yu.N. Orlov, S.M. Pakus, D.I. Pakus, V.E. Aboyan

**Introduction.** Currently, radical prostatectomy (RPE) is considered as the main method of the surgical treatment of localized forms of prostate cancer (PCa), which provides a high relapse-free survival. Urinary incontinence and erectile dysfunction (ED) are the common complications of this surgery. Unfortunately, nowadays there is no unified approach to the rehabilitation of patients after RPE.

**Materials and methods.** In order to resolve this issue, we created a post-operative program. The integrated into the intrahospital information system software was developed to implement the rehabilitation program, and the PCa patient registry was provided. Validated questionnaires ICIQ-SF, IIEF-5 and pad-test were used to evaluate functional results. Three lines of instrumental/apparatus and pharmacological treatment are used in the rehabilitation of patients with ED and urinary incontinence, taking into account the duration of the postoperative period, the results of urodynamic studies and the individual characteristics of the patient.

**Results.** 84 patients received complex treatment after RPE in the "Rehabilitation Center". The average score of the patients with urinary incontinence on the ICIQ-SF was 14 points before the beginning of rehabilitation (severe urine incontinence), meanwhile, after the end of the 3rd rehabilitation line, 37 patients (86%) already had 5 points (mild urine incontinence) ( $p < 0.01$ ). Surgical treatment (4th line therapy) was performed on 3 patients (7%) with urinary incontinence. The average score of the patients with ED on IIEF-5 was 8 points (large degree of ED) after RPE before the beginning of rehabilitation. After the end of the 2nd line of rehabilitation, 11 patients (45.8%) 16 points (mild ED) ( $p < 0.01$ ). 4 patients (16.8%) who had an average score of 12 on the IIEF-5, refuse 3rd and 4th rehabilitation lines and continued non-invasive treatment.

In case of 7 patients (29%), who had severe erectile dysfunction after 2

основного метода лечения ЭД использовались интракавернозные инъекции алпростадил (3 линия реабилитации). Хирургическое лечение (4 линия реабилитации) было выполнено 2 (8,4%) пациента.

**Заключение.** В МБУЗ КДЦ «Здоровье» г. Ростова-на-Дону создана, внедрена и реализуется Программа реабилитации пациентов после радикального хирургического лечения локализованного РПЖ, которая позволяет ускорить процесс восстановления удержания мочи и эректильной функции и снизить частоту выполнения хирургической коррекции данных осложнений.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

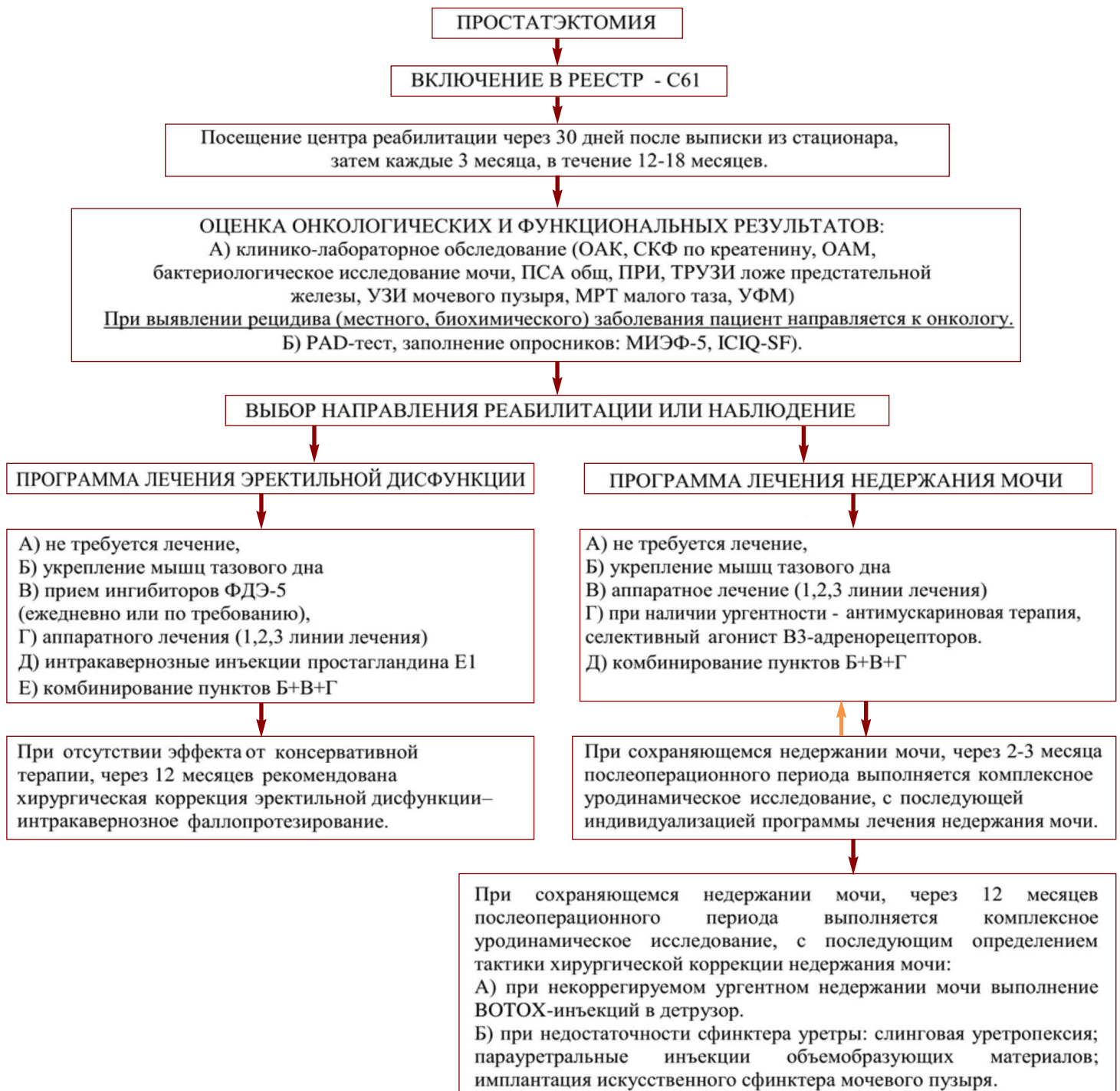
lines of rehabilitation, intracavernous injections of alprostadil were administered as the main method ED treatment (3rd line of rehabilitation). Surgical treatment (4th line of rehabilitation) was performed on 2 patients (8.4%).

**Conclusion.** The rehabilitation program for patients after radical surgical treatment of localized PCa, which allows to speed up the recovery of urinary continence and erectile function and reduce the frequency of surgical correction of these complications, was created and implemented by MBI of public health, CDC "Health", Rostov-Don.

Authors declare lack of the possible conflicts of interests.

**ПРИЛОЖЕНИЕ №1**

**«Программа реабилитация пациентов после радикального хирургического лечения локализованного рака предстательной железы»**



## ЛИТЕРАТУРА

1. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer Statistics, 2017. *CA Cancer J Clin* 2017;67(1):7-30. doi: 10.3322/caac.2138
2. Stamey TA, Caldwell M, McNeal JE, Nolley R, Hemenez M, Downs J. The prostate specific antigen era in the United States is over for prostate cancer: what happened in the last 20 years? *J Urol* 2004;172(4 Pt 1):1297-1301.
3. Mottet N, Bellmunt J, Bolla M, Briers E, Cumberbatch MG, De Santis M, et al. EAU-ESTRO-SIOG guidelines on prostate cancer. Part 1: Screening, diagnosis, and local treatment with curative intent. *Eur Urol* 2017;71(4):618-629. doi: 10.1016/j.eururo.2016.08.003.
4. Mohler JL, Armstrong AJ, Bahnson RR, D'Amico AV, Davis BJ, Eastham JA, et al. Prostate cancer, Version 1.2016. *J Natl Compr Canc Netw* 2016;14(1):19-30.
5. Resnick MJ, Koyama T, Fan K-H, Albertsen PC, Goodman M, Hamilton AS, et al. Long-term functional outcomes after treatment for localized prostate cancer. *N Engl J Med* 2013;368(5):436-45. doi: 10.1056/NEJMoa1209978.
6. Ficarra V, Novara G, Ahlering TE, Costello A, Eastham JA, Graefen M, et al. Systematic review and meta-analysis of studies reporting potency rates after robot-assisted radical prostatectomy. *Eur Urol* 2012;62(3):418-30. doi: 10.1016/j.eururo.2012.05.046.
7. Abraham NE, Makarov DV, Laze J, Stefanovics E, Desai R, Lepor H. Patient centered outcomes in prostate cancer treatment: predictors of satisfaction up to 2 years after open radical retropubic prostatectomy. *J Urol* 2010;184(5):1977-81. doi: 10.1016/j.juro.2010.06.099.
8. Wessells H, Peterson AC. Surgical Procedures for Sphincteric Incontinence in the Male. In: Wein A, Kavoussi L, Novick A, Partin A, Peters C, editors. *Campbell-Walsh Urology*. 10th edition. Philadelphia (PA): WB Saunders; 2012. p. 2290-2305.
9. Kielb S, Dunn RL, Rashid MG, Murray S, Sanda MG, Montie JE, et al. Assessment of early continence recovery after radical prostatectomy: patient reported symptoms and impairment. *J Urol* 2001;166:958-961.
10. Jonler M, Madsen FA, Rhodes PR, Sall M, Messing EM, Bruskewitz RC. A prospective study of quantification of urinary incontinence and quality of life in patients undergoing radical retropubic prostatectomy. *Urology* 1996;48:433-440. doi: 10.1016/S0090-4295(96)00216-6
11. Eastham JA, Kattan MW, Rogers E, Goad JR, Ohori M, Boone TB, et al. Risk factors for urinary incontinence after radical prostatectomy. *J Urol* 1996;156(5):1707-1713.
12. Holm HV, Fossa SD, Hedlund H, Dahl AA. Study of generic quality of life in patients operated on for post-prostatectomy incontinence. *Int J Urol* 2013;20(9):889-95. doi: 10.1111/iju.12077.
13. Anderson CA, Omar MI, Campbell SE, Hunter KF, Cody JD, Glazener CM. Conservative management for postprostatectomy urinary incontinence. *Cochrane Database Syst Rev* 2015 Jan 20;1:CD001843.
14. Burkhard FC, Lucas MG, Berghmans LC, Bosch JL, Cruz F, Lemack GE, et al. EAU guidelines on urinary incontinence in adults. *European Association of Urology*. 2016. URL: <https://uroweb.org/wp-content/uploads/EAU-Guidelines-Urinary-Incontinence-2016.pdf>
15. Goode PS, Burgio KL, Johnson TM, 2nd, Clay OJ, Roth DL, Markland AD, et al. Behavioral therapy with or without biofeedback and pelvic floor electrical stimulation for persistent postprostatectomy incontinence: a randomized controlled trial. *JAMA* 2011;305(2):151-9. doi: 10.1001/jama.2010.1972.
16. MacDonald R, Fink HA, Huckabay C, Monga M, Wilt TJ. Pelvic floor muscle training to improve urinary incontinence after radical prostatectomy: a systematic review of effectiveness. *BJU Int* 2007;100(1):76-81 doi: 10.1111/j.1464-410X.2007.06913.x
17. Berghmans B, Hendriks E, Bernards A, de Bie R, Omar MI. Electrical stimulation with non-implanted electrodes for urinary incontinence in men. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013 Jun 6;(6):CD001202.
18. Yang R, Liu L, Li G, Yu J Efficacy of solifenacin in the prevention of short-term complications after laparoscopic radical prostatectomy. *J Int Med Res* 2017;45(6):2119-2127. doi: 10.1177/0300060517713405.
19. Montorsi F, Guazzoni G, Strambi LF, Da Pozzo LF, Nava L, Barbieri L, et al. Recovery of spontaneous erectile function after nerve-sparing radical retropubic prostatectomy with and without early intracavernous injections of alprostadil: results of a prospective, randomized trial. *J Urol* 1997;158(4):1408-10.
20. Padma-Nathan H, McCullough AR, Levine LA, Lipshultz LI, Siegel R, Montorsi F, et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled study of postoperative nightly sildenafil citrate for the prevention of erectile dysfunction after bilateral nerve-sparing radical prostatectomy. *Int J Impot Res*. 2008;20(5):479-86. doi: 10.1038/ijir.2008.33.
21. Wang X, Wang X, Liu T, He Q, Wang Y, Zhang X. Systematic review and meta-analysis of the use of phosphodiesterase type 5 inhibitors for treatment of erectile dysfunction following bilateral nerve-sparing radical prostatectomy. *PLoS One*. 2014;9(3):e91327. doi: 10.1371/journal.pone.0091327. eCollection 2014.
22. Basal S, Wambi C, Acikel C, Gupta M, Badani K. Optimal strategy for penile rehabilitation after robot-assisted radical prostatectomy based on preoperative erectile function. *BJU Int* 2013;111(4):658-65. doi: 10.1111/j.1464-410X.2012.11487.x.
23. Fode M, Borre M, Ohl DA, Lichtbach J, Sønksen J. Penile vibratory stimulation in the recovery of urinary continence and erectile function after nerve-sparing radical prostatectomy: a randomized, controlled trial. *BJU Int* 2014;114(1):111-7. doi: 10.1111/bju.12501.
24. Frey A, Sønksen J, Fode M. Low-intensity extracorporeal shockwave therapy in the treatment of postprostatectomy erectile dysfunction: a pilot study. *Scand J Urol* 2016;50(2):123-7. doi: 10.3109/21681805.2015.1100675.
25. Mariotti G, Sciarra A, Gentilucci A, Gentilucci A, Fasulo A, Gentile V, et al. Early recovery of urinary continence after radical prostatectomy using early pelvic floor electrical stimulation and biofeedback associated treatment. *Urology* 2015;86(1):115-20. doi: 10.1016/j.urology.2015.02.064.
26. Centemero A, Rigatti L, Giraudo D, Lazzeri M, Lughezzani G, Zugna D, et al. Preoperative pelvic floor muscle exercise for early continence after radical prostatectomy: a randomised controlled study. *Eur Urol*. 2010;57(6):1039-43. doi: 10.1016/j.eururo.2010.02.028.





## 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)

# Перкутанная нефролитотрипсия при инфицированной моче: дробрить нельзя дренировать

**И.А. Горгоцкий<sup>1</sup>, Д.Д. Шкаруна<sup>1,2</sup>, А.Г. Шкаруна<sup>1</sup>, Н.П. Ярова<sup>1</sup>, Н.Д. Кубин<sup>1</sup>, А.Д. Петров<sup>3</sup>**

<sup>1</sup> ФГБОУВО «Санкт-Петербургский государственный университет», Клиника высоких медицинских технологий им. Н.И. Пирогова Министерства образования Российской Федерации.

<sup>2</sup> ФГБОУВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации. ФГБУ «НМХЦ им. Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

## Сведения об авторах:

Горгоцкий И.А. – к.м.н., врач-уролог урологического отделения ФГБОУВО СПбГУ, КВМТ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, e-mail: igorgotsky@gmail.com

Gorgotskii I. – PhD, urologist, Department of Urology, Saint-Petersburg State University Clinic, e-mail: igorgotsky@gmail.com

Шкаруна Д.Д. – д.м.н., врач-уролог, зам. директора по организации медицинской помощи ФГБОУВО «СПбГУ», КВМТ им. Н.И. Пирогова, Министерства образования РФ, главный уролог ФГБУ СПМЦ Минздрава России, ассистент кафедры урологии ФГБОУВО СЗГМУ им. И.И. Мечникова Минздрава России, e-mail: shkaruna.dmitry@mail.ru

Shkaruna D.D. – Dr. Sc., urologist, Deputy Director for medical care, Chief Urologist of the Saint-Petersburg State University clinic, assistant of the Department of Urology of North-Western State Medical University named after I.I. – Mechnikov, e-mail: shkaruna.dmitry@mail.ru

Шкаруна А.Г. – заведующий урологическим отделением ФГБОУВО СПбГУ, КВМТ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, e-mail: shag\_doc@mail.ru

Shkaruna A.G. – MD, Head of Urology department, Saint-Petersburg State University Clinic, e-mail: shag\_doc@mail.ru

Ярова Н.П. – к.м.н., доцент, врач-уролог урологического отделения ФГБОУВО СПбГУ, КВМТ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, e-mail: yaron@mail.ru

Yarova N.P. – PhD, urologist, Department of Urology, Saint-Petersburg State University Clinic, e-mail: yaron@mail.ru

Кубин Н.Д. – к.м.н., врач-уролог урологического отделения ФГБОУВО СПбГУ, КВМТ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, e-mail: nikitakubin@gmail.com

Kubin N.D. – PhD, urologist, Department of Urology, Saint-Petersburg State University Clinic, e-mail: nikitakubin@gmail.com

Петров А.Д. – ординатор кафедры урологии и нефрологии ФГБУ «НМХЦ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, e-mail: adpetrov94@gmail.com

Petrov A.D. – resident, Department of Urology, Moscow University Clinic, e-mail: adpetrov94@gmail.com

**П**еркутанная нефролитотрипсия (ПНЛ) в настоящее время является наиболее эффективным методом лечения крупных, множественных и коралловидных камней почек. Внедрение в практику ПНЛ позволило практически полностью отказаться от открытых хирургических вмешательств, которые всегда сопряжены с длительным болевым синдромом у пациентов, а также с необходимостью продолжительного стационарного лечения [1,2]. ПНЛ в последнее десятилетие получило широкое распространение и в развивающихся странах, что обусловлено высоким ресурсом эндоскопов (нефроскопов), сравнительно недорогими расходными материалами и меньшей общей стоимостью лечения по сравнению с ретроградной уретеропиелолитотрипсией [3].

По современным литературным данным уровень инфекционно-воспалительных осложнений (лихорадка, обострение пиелонеф-

рита) после ПНЛ составляет 21-74%, а частота развития сепсиса, являющегося наиболее частой причиной летального исхода, – 0,3-1,1% [4,5].

Согласно большинству клинических рекомендаций, плановое оперативное лечение камней почек не рекомендуется проводить при наличии положительного результата бактериологического исследования мочи из-за опасности развития инфекционно-воспалительных осложнений. В таких случаях предлагается дренировать верхние мочевыводящие пути (ВМП) внутренним мочеточниковым стентом или чрескожной нефростомой, а проведение ПНЛ выполнять вторым этапом после санации мочи [4,6,7]. Какова же необходимая длительность курса антибактериальной терапии? В литературе нам встретился ряд исследований, показывающих эффективность предоперационной антибиотикотерапии в течение одной недели до операции [8,9]. Однако добиться стерильного посева мочи в эти сроки удается не

всегда. Кроме того, в некоторых случаях оперативному вмешательству подвергаются пациенты с положительным результатом посева мочи без предоперационной антибактериальной подготовки [2,10]. Предпосылками к проведению оперативного вмешательства в таком случае являются неэффективность предшествовавшей антибактериальной терапии (в том числе с предварительным дренированием ВМП), индивидуальная непереносимость стента или нефростомического дренажа, кроме того отдаленное место жительства пациента часто не позволяет провести полноценный курс антибактериальной терапии, который предполагает повторные визиты в клинику. То есть расширение показаний для перкутанного вмешательства без антибактериальной профилактики зачастую вызвано не только медицинскими причинами. Большое количество перкутанных операций в нашей клинике и расширение географии поступающих пациентов привело к образованию

серии подобных наблюдений. В то же время подробные руководства по ведению таких пациентов нами в литературе не найдены.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследовании были оценены результаты 428 перкутанных литотрипсий, произведенных у 388 пациентов тремя хирургами с 2013 по 2017 гг. Лечение пациентов производилось в отделении урологии клиники Санкт-Петербургского государственного университета (Клиника высоких медицинских технологий им. Н.И. Пирогова). В I группе оценены результаты 254 (59,3%) операций у 236 больных, у которых при предоперационном обследовании посев мочи был стерильным. Во II группе изучены результаты 174 (40,7%) операций, выполненных у 152 пациентов, у которых результат

посева мочи перед вмешательством был положительным. Стоит отметить, что в I группе 10 пациентов перенесли 2 ПНЛ, 2 пациента – 3 ПНЛ, 1 пациент – 5 ПНЛ (с обеих сторон), во II группе 14 пациентам выполнено – 2 ПНЛ, 1 пациенту – 3 ПНЛ, 2 пациентам – 4 ПНЛ (по поводу двустороннего нефролитиаза).

Мочу для посева получали из мочевого пузыря или из нефростомического дренажа, если лечение было этапным. Всем пациентам выполнялась спиральная компьютерная томография почек и мочевыводящих путей с контрастным усилением для определения функционального состояния почек, мочевыводящих путей, а также размеров, локализации, плотности и количества конкрементов. У всех пациентов по данным стандартного общего предоперационного обследования противопоказаний к оперативному лечению не выяв-

лено. Все пациенты перед операцией подписывали информированное согласие. В исследование не вошли пациенты с аномалиями почек и мочевыводящих путей, почечной недостаточностью, единственной почкой, иммунодефицитом, сахарным диабетом, а также пациенты, получающие химиотерапию/глюкокортикоиды и с кишечной деривацией мочи. Оценивались такие факторы риска, как размер камня (в наибольшем измерении), наличие гидронефроза, ранее перенесенные и этапные вмешательства по поводу мочекаменной болезни, в частности – неудачная предшествовавшая дистанционная литотрипсия (ДЛТ). Основные характеристики групп приведены в таблице 1.

Средний возраст пациентов I группы составил  $50,6 \pm 12,5$  лет, во II группе преобладали пациенты более старшего возраста и средний возраст был  $54,5 \pm 13,8$  лет. В обеих группах конкременты располагались преимущественно слева. В группе пациентов, имеющих положительный результат посева мочи, определялись конкременты больших размеров, в среднем –  $25,2 \pm 13,6$  мм, по сравнению с больными I –  $21,7 \pm 12,6$  мм ( $p \leq 0,05$ ).

Кроме того во II группе удельный вес пациентов, которым ранее проводились операции с установкой нефростомического дренажа достоверно был выше по сравнению с I группой, 20,1% и 6,3% соответственно ( $p \leq 0,05$ ). Если же ПНЛ предшествовало внутреннее стентирование мочеточника, то достоверных различий по результатам посева мочи между группами выявлено не было. Также во II группе определялось большее количество пациентов с предшествовавшей неудачной ДЛТ – 51 (29,3%) по сравнению с I группой – 40 (15,7%) ( $p \leq 0,05$ ). По остальным показателям группы пациентов оказались однородными.

Спектр выявленных микроорганизмов по данным бактериологического исследования у пациентов II группы представлен на рисунке 1.

Таблица 1. Характеристики групп случаев

| №п/п | Показатель                                      | Группа I (n=254)<br>ПНЛ           | Группа II (174)<br>ПНЛ            | p                             |
|------|---|-----------------------------------|-----------------------------------|-------------------------------|
| 1    | Возраст, лет                                    | $50,6 \pm 12,5$                   | $54,5 \pm 13,8$                   |                               |
|      | Мужчины/женщины                                 | 120/134                           | 80/94                             |                               |
| 2    | Справа/слева                                    | 106/148                           | 81/93                             |                               |
| 3    | <b>Размеры камня в наибольшем измерении, мм</b> | <b><math>21,7 \pm 12,6</math></b> | <b><math>25,2 \pm 13,6</math></b> | <b><math>\leq 0,05</math></b> |
| 4    | Плотность камня, НУ                             | $1130,5 \pm 392,5$                | $1100,9 \pm 443,5$                | $> 0,05$                      |
| 5    | Гидронефроз                                     | 20 (7,9%)                         | 16 (9,2%)                         | $> 0,05$                      |
| 6    | Этапные (второе и более) вмешательства          | 12 (4,7%)                         | 13 (7,4%)                         | $> 0,05$                      |
| 7    | Ранее установленный стент                       | 52 (20,5%)                        | 34 (19,5%)                        | $> 0,05$                      |
| 8    | <b>Ранее установленная нефростома</b>           | <b>16 (6,3%)</b>                  | <b>35 (20,1%)</b>                 | <b><math>\leq 0,05</math></b> |
| 9    | Коралловидный камень                            | 70 (27,6%)                        | 59 (33,9%)                        | $> 0,05$                      |
| 10   | <b>Неудачная ДЛТ</b>                            | <b>40 (15,7%)</b>                 | <b>51 (29,3%)</b>                 | <b><math>\leq 0,05</math></b> |

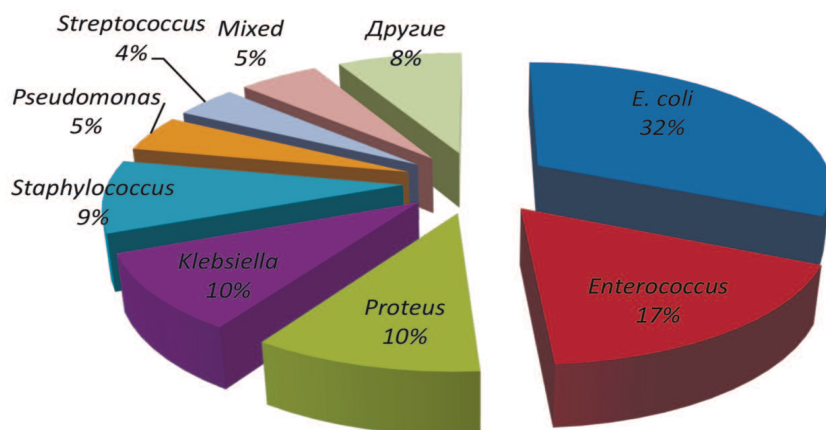


Рис. 1. Спектр выявленных микроорганизмов по данным бактериологического исследования у пациентов II группы.



Бактерии семейства *Enterobacteriaceae* и энтерококки составляли около половины всех выявленных патогенных микроорганизмов.

Техника вмешательства и послеоперационное ведение выполнялись согласно общепринятым протоколам. Всем пациентам предпринимались стандартные или мини-ПНЛ в положении на животе. Операция начиналась с катетеризации (стентирования) мочеточника на стороне поражения в литотомической позиции. Далее пациент переворачивался на живот, выполнялось ретроградное наполнение чашечно-лоханочной системы (ЧЛС) стерильным физиологическим раствором и производилась пункция почки иглой под комбинированным (ультразвуковым и рентгеновским) наведением с последующим проведением струны-проводника. Производилось одно- или двухэтапное бужирование с помощью пластиковых дилаторов 20 или 30 Ch с установкой кожуха Amplatz, проведение нефроскопа. Под визуальным контролем выполнялась фрагментация камня с помощью ультразвуковой, пневматической или лазерной энергии с аспирацией или экстракцией фрагментов камня, ревизия ЧЛС гибким эндоскопом, установка в

ЧЛС нефростомического дренажа 10 или 12 Ch.

В 1-е сутки после операции помимо контроля объективного клинического статуса и клинического анализа крови всем пациентам выполнялась нативная низкодозная компьютерная томография почек и мочевыводящих путей.

Протокол антибактериальной терапии для группы пациентов с отрицательным посевом мочи заключался в предоперационном (за 30 минут до вмешательства) введении препарата (цефалоспорины 3 поколения или фторхинолон) и далее ежедневно в терапевтической дозе, курс лечения составил 7 дней вне зависимости от срока удаления нефростомы. Для пациентов с положительным результатом посева мочи препарат назначался с учетом показателей антибиотикограммы за сутки и за 30 минут до операции и далее ежедневно, как в I группе пациентов. Все препараты назначались в терапевтических дозах с учетом веса пациента и почечной функции согласно локальным рекомендациям по рациональной фармакотерапии.

Для сравнения показателей использовался коэффициент Стьюдента и метод хи-квадрат.

## РЕЗУЛЬТАТЫ

Продолжительность операции, размеры и количество доступов, длительность послеоперационного койко-дня не имели статистически достоверных различий между группами. Кровотечение во время операции и в послеоперационном периоде купировались консервативными методами, кровопотеря не потребовала гемотрансфузии ни у одного пациента. Основные результаты исследования приведены в таблице 2. Частота проявлений инфекционно-воспалительных осложнений также не различалась как по клиническому (наличие гипертермии), так и по лабораторным данным. Так, лейкоцитоз более  $14 \cdot 10^9/\text{л}$  имел место у 38 (14,9%) пациентов в I группе и у 29 (16,7%) – во II. Развитие сепсиса не отмечено ни у одного пациента. Общая эффективность операции составила более 70% как в первой, так и во второй группе.

## ОБСУЖДЕНИЕ

Общепринято, что обязательным условием для ПНЛ является наличие стерильного посева мочи перед операцией, а при наличии сопутствующей обструкции верхних мочевыводящих путей – предварительное дренирование чашечно-лоханочной системы и последующее этапное лечение [4,6]. С учетом недостаточного количества исследований по этой проблеме, данное положение имеет невысокий уровень доказательности (“С”), что предполагает возможность альтернативной тактики [6]. Так, в своих работах М. Etemadian и соавт. и М. Hossenini и соавт. предлагают при получении гнойной мочи при первичной пункции ЧЛС почки дальнейшее оперативное вмешательство не продолжать, а ограничиться нефростомией и последующим этапным лечением [10,11]. По их мнению, продолжение ПНЛ в условиях гнойной мочи приводит к повышенному

**Таблица 2. Сравнение интра- и послеоперационных показателей, осложнений и результатов лечения**

| №п/п | Показатель  | Группа I (n=254) | Группа II (174) | p            |
|------|---|------------------|-----------------|--------------|
| 1    | Среднее время операции, мин   | 85,2±39,9        | 86,2±43,5       | >0,05        |
| 2    | Размер доступа<br>20-Ch<br>30-Ch  | 55 (21,7%)       | 33 (18,9%)      | >0,05        |
|      |   | 199 (78,3%)      | 141 (81,1%)     | >0,05        |
| 3    | Два и более доступа   | 17 (6,7%)        | 17 (9,8%)       | >0,05        |
| 4    | Лихорадка более 38°C на 1-е сутки   | 25 (9,8%)        | 23 (13,2%)      | >0,05        |
| 5    | <b>Средний уровень снижения гемоглобина (разница между исходным и значением на 1 сутки), г/л.</b>                     | <b>11,0±5,6</b>  | <b>14,8±8,8</b> | <b>≤0,05</b> |
| 6    | Уровень лейкоцитов в клиническом анализе крови на 1-е сутки<br>А - Более $10 \cdot 10^9$<br>Б - Более $14 \cdot 10^9$ | 116 (45,7%)      | 85 (48,9%)      | >0,05        |
|      |   | 38 (14,9%)       | 29 (16,7%)      | >0,05        |
| 7    | Наличие гематомы после операции ( $\geq 100$ мл)  | 12 (4,7%)        | 9 (5,1%)        | >0,05        |
| 8    | Длительность послеоперационных к/д  | 4,1±1,7          | 4,2±2,2         | >0,05        |
| 9    | Отсутствие резидуальных (более 4 мм) фрагментов камня, stone-free rate  | 192 (75,6%)      | 127 (72,9%)     | >0,05        |

рису инфекционно-воспалительных осложнений. В то же время М. Agon и соавт. в своем исследовании утверждает обратное [12]. Повышенный риск инфекционных осложнений у пациентов с ранее установленной нефростомой отмечают в своем исследовании и К. Sharma и соавт., которые считают что, причиной таких осложнений, помимо всего прочего, могут быть бактериальные биопленки на поверхности дренажа [13]. В нашем исследовании получены похожие результаты, тем не менее стоит отметить, что предшествующее дренирование полостной системы почки внутренним мочеточниковым стентом не меняло степени бактериальной нагрузки.

Одним из факторов инфекционных осложнений являются множественные чрескожные доступы, что подтверждается в работах ряда авторов [13,14]. В нашем исследовании также прослеживается тенденция к увеличению инфекционных осложнений при множественных доступах, тем не менее, различия между группами оказались статистически недостоверны. Как правило, множественные доступы необходимы при лечении сложных коралловидных камней, которые уже сами по себе являются фактором большинства осложнений при ПНЛ [14].

Многие исследователи в своих работах подчеркивают, что большинство камней, в том числе и считающиеся неинфекционными (такие, как оксалаты), содержат в себе бактерии и бактериальные липополисахариды, которые сами по себе являются основными медиаторами системного воспалительного процесса и сепсиса [15,16]. При ДЛТ, когда повреждается камень и увеличивается его суммарная поверхность, можно предположить переход бактерий из конкремента в планктонное состояние, в результате ранее стерильный посев мочи становится положительным. В нашем исследовании также отмечено достоверно большее количество пациен-

тов после перенесенной ДЛТ во II группе по сравнению с I. К сожалению, в нашем исследовании информации о бактериальном факторе конкремента нет, так как исследовать собственно камень возможно лишь после его извлечения. Поэтому для предупреждения развития инфекционных осложнений метод культурального исследования конкремента нами не был использован.

Сепсис – это тяжелое гнойно-септическое осложнение, угрожающее жизни пациента. Определение состояния «сепсис» периодически пересматривается и меняется. Зачастую сепсис отождествляется с синдромом системной воспалительной реакции (ССВР) [17]. Общепринятый факт, что предлагаемые ССВР параметры могут иметь место и при обострении инфекции как мочевыводящих путей, так и других локализаций без септического течения. Необходимо отметить, что согласно консенсусу 2016 года, понятия ССВР и сепсиса диверсифицированы с обоснованием принятия более целесообразных критериев сепсиса по шкале SOFA [18]. В большинстве публикаций, посвященных инфекционно-воспалительным осложнениям в эндоурологии, сепсис классифицировался именно по шкале ССВР. Возможно поэтому в ряде клинических работ частота подобных осложнений достигает 43% [19]. Наличие транзиторного повышения температуры тела на 1-е-2-е сутки после операции можно рассматривать и как реакцию на наличие послеоперационной гематомы или же как манифестацию пиелонефрита [2]. Однако клиническая оценка отличий подобных состояний представляется затруднительной. При оценке пациентов по шкале SOFA в нашем исследовании признаков сепсиса не было отмечено ни у одного больного из обеих групп. По данным I.H. Vozkurt, еще одним дополнительным критерием септического течения может являться уровень лейкоцитов более  $14 \times 10^9/\text{л}$  в клиническом анализе крови на первые сутки после операции. Мы также оценивали этот пока-

затель и различий между группами не получили [20].

В посевах мочи у пациентов II группы бактерии семейства *Enterobacteriaceae* и энтерококки составляли около половины всех выявленных патогенных микроорганизмов. По данным глобального исследования CROES 2013 года на всех континентах отмечена различная частота встречаемости и спектры устойчивости патогенных микроорганизмов в моче [2]. Кроме того установлено, что бактерии групп *Enterobacter spp.* и *Klebsiella spp.* в большей степени способствуют развитию гипертермии в послеоперационном периоде. Повышение температуры тела до 38°C было отмечено у 23 больных II группы, что составило 13,2%. По данным исследования CROES частота гипертермии у подобных пациентов составила 18,2%, что не противоречит нашим результатам. Возможно, полученные нами данные, в отличие от исследований с противоположными результатами, могут быть связаны с локальными особенностями микроорганизмов и отсутствием региональной резистентности к использованным нами антибактериальным препаратам.

## ВЫВОДЫ

Получение положительного результата посева мочи не предполагает обязательное предварительное дренирование ВМП перед ПНЛ. Инфицированная моча не является независимым фактором риска послеоперационных инфекционно-воспалительных осложнений при проведении ПНЛ. Предварительное назначение антибактериального препарата за 24 часа до операции с учетом данных бактериологического исследования мочи может рассматриваться как альтернатива однедельному курсу и позволяет производить ПНЛ с приемлемыми показателями безопасности у пациентов с положительным посевом мочи. ■

**Ключевые слова:** перкутанная литотрипсия, посев мочи, нефростомы, инфекция мочевыводящих путей, сепсис.

**Key words:** percutaneous lithotripsy, urine culture, nephrostomy, urinary tract infection, sepsis.

### Резюме:

**Цель работы:** Сравнить безопасность и эффективность выполнения перкутанной нефролитотрипсии (ПНЛ) у пациентов с положительным результатом посева мочи, но с отсутствием проявлений инфекции мочевыводящих путей (ИМП), а также определить оптимальную длительность предоперационной антибиотикотерапии у данной группы больных.

**Материалы и методы:** В исследовании оценены результаты 428 операций ПНЛ, выполненных у 388 пациентов, которые были разделены на 2 группы: группа I (n=254, операции проведены 236 пациентам) – перед операцией посев мочи был стерильным и группа II (n=174, операции проведены 152 пациентам) – результат посева мочи был положительным. В I группе пациентам выполнялось предоперационное (за 30 минут до операции) введение антибактериального препарата, далее препарат вводился ежедневно в течение 7 дней. Во II группе препарат назначался с учетом посева мочи за сутки до операции в терапевтической дозе и далее, ежедневно, как в I группе. В первые сутки после ПНЛ всем пациентам выполнялись нативная компьютерная томография почек и клинический анализ крови.

**Результаты:** Достоверных различий как в длительности операции ( $85,2 \pm 39,9$  и  $86,2 \pm 43,5$  мин, ( $p > 0,05$ )), так и в продолжительности послеоперационного койко-дня ( $4,1 \pm 1,7$  и  $4,2 \pm 2,2$ , ( $p > 0,05$ )) между группами выявлено не было. Гемотрансузия не потребовалась ни одному из наблюдаемых пациентов. Частота проявлений ИМП также не различалась как по клиническим – наличие гипертермии более  $38^\circ\text{C}$  (9,8% и 13,2% ( $p > 0,05$ )), так и по лабораторным данным – уровень лейкоцитов в крови более  $14 \times 10^9/\text{л}$  (14,9% и 16,7% ( $p > 0,05$ )) для I и II группы, соответственно. В послеоперационном периоде ни у одного пациента из обеих групп не было отмечено развития сепсиса. Общая эффективность операции в I группе составила 75,6%, во II – 72,9% ( $p > 0,05$ ).

**Заключение:** Положительный результат посева мочи не является независимым фактором риска послеоперационных инфекционных осложнений. Назначение антибактериального препарата в терапевтической дозе пациентам с положительным результатом посева мочи с учетом результата бактериологического исследования мочи за 24 часа до операции позволяет выполнить ПНЛ, при этом показатели общей эффективности и безопасности сопоставимы с таковыми у пациентов со стерильным посевом мочи.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

### Summary:

#### PCNL in positive urine culture: surgery or drain?

I.A. Gorgotskiy, D.D. Shkarupa, A.G. Shkarupa, N.P. Yarova, N.D. Kubin, A.D. Petrov

**Aim:** of our study was to compare the safety and efficiency of percutaneous nephrolithotripsy (PNL) in patients with positive urine culture results but without the symptoms of urinary tract infection (UTI), and to determine the optimal duration of preoperative antibiotic therapy in this group of patients.

**Materials and methods.** The prospective study comprised the results of 428 PNL operations performed on 388 patients who were divided into 2 groups. In the first group (n = 254, operations were performed on 236 patients), the urine culture was sterile before the operation, whereas in the second group (n = 174, operations were performed on 152 patients) the urine culture was positive. In the first group, patients underwent preoperative (30 minutes before the operation) antibacterial drug administration, and then daily, for 7 days. In the second group, the drug was prescribed the day before the operation in a therapeutic dose taking into account urine culture results, and then daily as in group 1. On the first day after PNL, all patients underwent native computed tomography of the kidneys and a clinical blood analysis.

**Results.** Significant differences in both the duration of the operation ( $85.2 \pm 39.9$  and  $86.2 \pm 43.5$  min, ( $p > 0.05$ )), and in the length of the postoperative bed-day ( $4.1 \pm 1.7$  and  $4.2 \pm 2.2$ , ( $p > 0.05$ )) were not demonstrated in both groups. Blood transfusion was not required for any of the observed patients. The frequency of UTI manifestations also did not differ both according to clinical - the hyperthermia was more than  $38^\circ\text{C}$  (9.8% and 13.2% ( $p > 0.05$ )), and laboratory data - the level of leukocytes in the blood was more than  $14 \times 10^9/\text{L}$  (14.9% and 16.7% ( $p > 0.05$ )) in the 1st and 2nd groups, respectively. During the postoperative period, none of the patients from both groups developed sepsis. The overall efficiency of the operation in the first group was 75.6%, in the second 72.9% ( $p > 0.05$ ).

**Conclusion.** A positive result of urine culture is not an independent risk factor for postoperative infectious complications. The antibacterial drug administration in a therapeutic dose to patients with a positive urine culture, considering the results of bacteriological urine examination 24 hours before the operation, allows to perform the PNL, wherein the data on overall efficiency and safety is comparable to the patients with sterile urine culture.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

## ЛИТЕРАТУРА

- Jayram G, Matlaga BR. Contemporary practice patterns associated with percutaneous nephrolithotomy among certifying urologists. *J Endourol* 2014; 28(11):1304-1307. doi: 10.1089/end.2014.0465.
- Gutierrez J, Smith A, Geavlete P, Shah H, Kural AR, de Sio M, et al. Urinary tract infections and post-operative fever in percutaneous nephrolithotomy. *World J Urol* 2013;31:1135-1140. doi: 10.1007/s00345-012-0836-y.
- Patel SR, Nakada SY. The modern history and evolution of percutaneous nephrolithotomy. *J Endourol* 2015; 29(2): 153-157. doi: 10.1089/end.2014.0287
- Türk C, Neisius A, Petrik A, Seitz C, Skolarikos A, Tepeler A, et al. EAU Guidelines on urolithiasis 2017. Available at: <http://uroweb.org/guideline/urolithiasis/> Accessed October, 27, 2017.
- Gravas S, Montanari E, Geavlete P, Onal B, Skolarikos A, Pearle M, et al. Postoperative infection rates in low risk patients undergoing percutaneous nephrolithotomy with and without antibiotic prophylaxis: a matched case control study. *J Urology* 2012;188:843-847. doi: 10.1016/j.juro.2012.05.007.
- Assimos D, Krambeck A, Miller NL, Monga M, Murad H, Nelson CP, et al. Surgical Management of Stones: American Urological Association/Endourological Society Guideline. *J Urol* 2016;196:1153-1160. doi: 10.1016/j.juro.2016.05.090.
- Аляев Ю.Г., Глыбочко П.В., Пушкар Д.Ю. Урология. Российские клинические рекомендации. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2016, 496 С.
- Mariappan P, Smith G, Moussa SA, Tolley DA. One week of ciprofloxacin before percutaneous nephrolithotomy significantly reduces upper tract infection and urosepsis: a prospective controlled study. *BJU Int* 2006; 98(5):1075-1079. doi: 10.1111/j.1464-410X.2006.06450.x
- Bag S, Kumar S, Taneja N, Sharma V, Mandal AK, Singh SK. One week of nitrofurantoin before percutaneous nephrolithotomy significantly reduces upper tract infection and urosepsis: a prospective controlled study. *Urology* 2011; 77(1):45-49. doi: 10.1016/j.urology.2010.03.025
- Etmedian M, Haghghi R, Madieney A, Tizeno A, Fereshtehnejad SM. Delayed Versus Same-Day Percutaneous Nephrolithotomy in Patients With Aspirated Cloudy Urine. *Urol J* 2008; 5:28-33.
- Hossenini MM, Basiri A, Moghaddam H. Percutaneous Nephrolithotomy of Patients with Staghorn Stone and Incidental Purulent Fluid Suggestive of Infection. *J Endourol* 2007; 21 (12): 1429-1432. doi: 10.1089/end.2007.0092.
- Aron M, Goel R, Gupta NP, Seth A. Incidental detection of purulent fluid in kidney at percutaneous nephrolithotomy for branched renal calculi. *J Endourol* 2005; 19 (2):136-139. doi: 10.1089/end.2005.19.136.
- Sharma K, Narayan S, Goel A, Singh V, Sharma P, Garg Y. Factors predicting infectious complications following percutaneous nephrolithotomy. *Urol Ann* 2016;8(4), 434-438. doi: 10.4103/0974-7796.192105.
- Wollin DA, Joyce AD, Gupta M, Wong MYC, Laguna P, Gravas S, et al. Antibiotic use and the prevention and management of infectious complications in stone disease. *World J Urol* 2017; 35(9):1369-1379. doi: 10.1007/s00345-017-2005-9.
- Fowler JE Jr. Bacteriology of branched renal calculi and accompanying urinary tract infection. *J Urol* 1984; 131:213-215.
- McAleer I, Kaplan GW, Bradley JS. Endotoxin content in the renal calculi. *J Urol* 2003; 169:1813-1814. doi: 10.1097/01.ju.0000061965.51478.79
- Bone RC, Balk RA, Cerra FB, Dellinger RP, Fein AM, Knaus WA, et al. American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine Consensus Conference: definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. *Crit Care Med* 1992; 20(6):864-874.
- Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, Shankar-Hari M, Annane D, Bauer M, et al. Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock. *JAMA* 2016; 315(8):801-810. doi: 10.1001/jama.2016.0287
- Moses RA, Agarwal D, Raffin EP, Viers BR, Sharma V, Krambeck AE, et al. Postpercutaneous Nephrolithotomy Systemic Inflammatory Response Syndrome Is Not Associated With Unplanned Readmission. *Urology* 2017; 100:33-37. doi: 10.1016/j.urology.2016.09.012.
- Bozkurt IH, Aydogdu O, Yonguc T, Koras O, Sen V, Yarimoglu S, et al. Predictive Value of Leukocytosis for Infectious Complications After Percutaneous Nephrolithotomy. *Urology* 2015; 86 (1): 25-29. doi:10.1016/j.urology.2015.04.0260090-4295/15

## REFERENCES (7)

- Alyayev Yu.G., Glybochko P.V., Pushkar D.Yu. *Urologiya*. [Russian Clinical Recommendations] M. GEOTAR-Media, 2016, 496 S. (In Russian).





- уникальное современное решение в терапии оксалатного нефролитиаза
- активные компоненты комплекса ОКСАЛИТ способствуют растворению и профилактике образования оксалатных камней в органах мочевыводящей системы
- аналогов на рынке нет

# ОКСАЛИТ

## В ПОЧКАХ СТАЛАКТИТЫ РАСТВОРИТ



Свидетельство о государственной регистрации № RU.77.99.88.003.E.001471.04.18

БАД НЕ ЯВЛЯЕТСЯ ЛЕКАРСТВЕННЫМ СРЕДСТВОМ

# Мочекаменная болезнь и сердечно-сосудистые заболевания: только статистическая связь или общность патогенетических механизмов?

**М.Ю. Просяников, Н.В. Анохин, С.А. Голованов, В.И. Кирпатовский, А.В. Сивков, О.В. Константинова, К.В. Иванов, О.И. Аполихин**

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

## Сведения об авторах:

Просяников М.Ю. – к.м.н., зав. отделом мочекаменной болезни НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, e-mail: [prosyannikov@gmail.com](mailto:prosyannikov@gmail.com)

Prosiannikov M.Yu. – PhD, Head of Department of urolithiasis of N.A. Lopatkin Scientific Research Institute of Urology and Interventional Radiology – Branch of the National Medical Research Centre of Radiology of the Ministry of Health of Russian Federation, e-mail: [prosyannikov@gmail.com](mailto:prosyannikov@gmail.com)

Анохин Н.В. – к.м.н., младший научный сотрудник отдела мочекаменной болезни НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, e-mail: [anokhinnikolay@yandex.ru](mailto:anokhinnikolay@yandex.ru)

Anokhin N.V. – PhD, Researcher at the Department of urolithiasis of N.A. Lopatkin Scientific Research Institute of Urology and Interventional Radiology – Branch of the National Medical Research Centre of Radiology of the Ministry of Health of Russian Federation, e-mail: [anokhinnikolay@yandex.ru](mailto:anokhinnikolay@yandex.ru)

Голованов С.А. – д.м.н., рук. группы клинической лабораторной диагностики научно-лабораторного отдела НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, e-mail: [sergey124@mail.ru](mailto:sergey124@mail.ru)

Golovanov S.A. – Dr.Sc., head of group of clinical laboratory diagnostic of Scientific Laboratory Department of N.A. Lopatkin Scientific Research Institute of Urology and Interventional Radiology – Branch of the National Medical Research Centre of Radiology of the Ministry of Health of Russian Federation, e-mail: [sergey124@mail.ru](mailto:sergey124@mail.ru)

Кирпатовский В.И. – д.м.н. профессор, главный научный сотрудник научно-лабораторного отдела НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, e-mail: [vladkirp@yandex.ru](mailto:vladkirp@yandex.ru)

Kirpatovskiy V.I. – Dr. Sc., Chief Researcher at the Scientific Laboratory Department of N.A. Lopatkin Scientific Research Institute of Urology and Interventional Radiology – Branch of the National Medical Research Centre of Radiology of the Ministry of Health of Russian Federation, e-mail: [vladkirp@yandex.ru](mailto:vladkirp@yandex.ru)

Сивков А.В. – к.м.н., заместитель директора научно-исследовательского института урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина - филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, e-mail: [uroinfo@yandex.ru](mailto:uroinfo@yandex.ru)

Sivkov A.V. – PhD, assistant director of N.A. Lopatkin Scientific Research Institute of Urology and Interventional Radiology – Branch of the National Medical Research Centre of Radiology of the Ministry of Health of Russian Federation, e-mail: [uroinfo@yandex.ru](mailto:uroinfo@yandex.ru)

Константинова О.В. – д.м.н., главный научный сотрудник отдела мочекаменной болезни НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, e-mail: [konstant-ov@yandex.ru](mailto:konstant-ov@yandex.ru)

Konstantinova O.V. – Dr. Sc., Chief Researcher at the Department of urolithiasis of N.A. Lopatkin Scientific Research Institute of Urology and Interventional Radiology – Branch of the National Medical Research Centre of Radiology of the Ministry of Health of Russian Federation, e-mail: [konstant-ov@yandex.ru](mailto:konstant-ov@yandex.ru)

Иванов К.В. – врач-ординатор НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России

Ivanov K.V. – resident of N.A. Lopatkin Scientific Research Institute of Urology and Interventional Radiology – Branch of the National Medical Research Centre of Radiology of the Ministry of Health of Russian Federation

Аполихин О.И. – д.м.н., профессор, директор НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина – филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, член-корреспондент РАН, e-mail: [apolikhin.oleg@gmail.com](mailto:apolikhin.oleg@gmail.com)

Apolikhin O.I. – Dr. Sc., professor, corresponding member of the Russian Academy of Sciences. Director of N.A. Lopatkin. Scientific Research Institute of Urology and Interventional Radiology – Branch of the National Medical Research Centre of Radiology of the Ministry of Health of Russian Federation, e-mail: [apolikhin.oleg@gmail.com](mailto:apolikhin.oleg@gmail.com)

Отмечаясь в последнее десятилетие во всем мире «цифровизация» здравоохранения в целом и медицинской науки в частности, послужила основой проведения многочисленных крупномасштабных исследований, базирующихся на статистических данных. Так, было показано взаимное потенцирование рисков различных заболеваний. При мочекаменной болезни (МКБ) отмечено потенцирование рисков гиперинсулинемии, сахарного диабета второго типа, эректильной дисфункции, ожирения, метаболического синдрома, ги-

пертонической болезни и других заболеваний (рис. 1) [1-6]. Также на основе статистических методов было продемонстрировано увеличение вероятности развития инсультов и инфарктов у пациентов, в анамнезе которых зафиксирован эпизод камнеобразования [7-10].

Изучение статистической взаимосвязи различных заболеваний с использованием широких популяционных данных сегодня весьма распространено и применяется не только при МКБ. Так, например, было показано, что развитие эректильной дисфункции опережает проявления инфаркта и инсульта примерно на 5-

7 лет [11]. Подобные работы требуют дополнительного осмысления не только статистических данных, но и патогенетических механизмов подобных связей.

Цель данной статьи – сбор и систематизация информации о возможных патогенетических механизмах выявленной статистической взаимосвязи МКБ и сердечно-сосудистых заболеваний.

Учитывая общепринятый факт, что атеросклероз лежит в основе большинства сердечно-сосудистых заболеваний, в настоящем обзоре мы сосредоточились на описании возможных патогенетических взаи-

мосвязей МКБ именно с атеросклерозом (АС) [12].

### ВЗАИМОСВЯЗЬ АС И МКБ

В настоящее время накоплена информация, подтверждающая коморбидность МКБ и АС. Исследование, проведенное S. Akoudad и соавт. показало, что у пациентов, страдающих МКБ, уровень триглицеридов крови значительно выше, чем у здоровых лиц [13]. Как известно, высокий уровень триглицеридов увеличивает риск развития АС [14].

A. Fabris и соавт. доказали, что в зависимости от возраста и пола у пациентов с идиопатическим кальциевым уролитиазом плотность сосудистой стенки значительно выше, чем у лиц контрольной группы, не страдающих МКБ [15]. В свою очередь, учеными из Японии доказана связь плотности сосудистой стенки с риском развития раннего АС [16].

L. Shavit и соавт. в 2014 г. после исследования 111 больных установили, что у пациентов с кальций-оксалатной формой уролитиаза значительно выше степень кальцификации аорты, чем у пациентов контрольной группы [17].

Результаты исследования R.S. Hsi и соавт. показали наличие связи между количеством кальциевых бляшек на стенках коронарных сосудов (индекс Агатстона) и реци-

дивным уролитиазом. Было продемонстрировано, что у пациентов с рецидивирующим течением МКБ количество кальциевых бляшек на стенках коронарных сосудов выше, чем у лиц с безрецидивной формой уролитиаза. Проведенное исследование в очередной раз показало наличие общих патогенетических процессов, протекающих как при МКБ, так и при АС [18].

Ученые из Турции изучили активность фермента параоксоназы 1 при наличии полиморфизмов 55, 192 гена *PON1* и МКБ. Параоксоназа 1 – один из основных ферментов крови, который обладает антиоксидантными и антиатерогенными свойствами, стимулирует дифференцировку моноцитов в макрофаги, захват макрофагами окисленных липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) и превращение макрофагов в пенистые клетки [19]. Некоторые авторы считают, что антиатерогенные свойства липопротеидов высокой плотности (ЛПВП) зависят частично от антиоксидантной активности параоксоназы 1, ассоциированной с апобелками ЛПВП [20].

Результаты исследования A. Atar и соавт. показали, что у лиц с аллелем М полиморфизмом 55 гена *PON1* заболеваемость МКБ гораздо выше, чем в контрольной группе. При этом уровень параоксоназы 1 у лиц, страдающих уролитиазом, с

выявленным аллелем М полиморфизмом 55 гена *PON1* был ниже, чем у контрольной группы. Результаты исследования позволили в очередной раз предположить наличие общих патогенетических механизмов развития МКБ и АС [21].

Таким образом, коморбидность уролитиаза и АС для многих исследователей кажется доказанной и вполне понятной. Более того, некоторые авторы относят МКБ к группе системных заболеваний [22-26]. Прослеживается патогенетическая связь уролитиаза не только с АС, но и с сахарным диабетом, гипертонической болезнью, ожирением, метаболическим синдромом, инфарктом миокарда, инсультом. И эта связь вполне объяснима: необходимо обратить внимание на тот факт, что основой практически всех поражений сердечно-сосудистой системы является АС [27]. АС приводит к стенокардии, ишемической болезни сердца, инфаркту миокарда, инсульту. По всей видимости, существует единый патогенетический механизм, общий как для АС, сердечно-сосудистых заболеваний, так и для МКБ.

Стоит подчеркнуть, что к данному выводу пришли в результате проведения серьезных популяционных исследований. Так, например, в Канаде было проведено когортное исследование 3195452 человек в возрасте старше 18 лет [7]. Авторы установили, что у пациентов с МКБ риск развития острого инфаркта миокарда и инсульта выше, чем у пациентов, не страдающих уролитиазом.

К похожим выводам пришли исследователи из Франции, указав, что МКБ является ранним маркером развития сердечно-сосудистых заболеваний. Исследователи утверждают, что метафилактика уролитиаза способна не только снизить число рецидивов камнеобразования, но и является профилактикой развития сердечно-сосудистых заболеваний [8].

Более того, китайские ученые доказали, что противорецидивное



Рис. 1. Коморбидные МКБ заболевания и состояния



лечение МКБ, рекомендованное Европейской ассоциацией урологов, снижает риск развития сердечно-сосудистых катастроф (инфаркта миокарда и инсульта) у пациентов, страдающих уролитиазом [9,10]. Так оказалось, что назначение аллопуринола, тиазидных диуретиков, калий сберегающих диуретиков и альфа-адреноблокаторов снижает вероятность возникновения инфаркта миокарда и его осложнений.

Анализируя причины возникновения МКБ и коморбидных уролитиазу заболеваний, необходимо остановиться на общепризнанных Всемирной организацией здравоохранения фактах, а именно на том, что риск развития неинфекционных системных заболеваний зависит от генетики и наследственности на 20%, от условий внешней среды – на 20%, от уровня здравоохранения в регионе – на 10% и от условий и образа жизни человека – на 50% [28]. В рамках образа жизни ключевыми факторами риска развития МКБ и других коморбидных заболеваний являются избыточное потребление соли, животного белка, гипогидратация, курение, наличие избыточного веса [29-32].

При этом необходимо подчеркнуть, что возраст манифестации МКБ и АС различен. Как правило, МКБ проявляется в возрасте 20-45 лет в виде почечной колики или выявляется при плановом УЗИ [29]. АС, в свою очередь, начинается в возрасте 45-70 лет и диагностируется при плановом обследовании или при возникновении сердечно-сосудистых катастроф [32]. Подобное различие сроков манифестации МКБ и АС имеет связь с известной теорией Гиппократа о декадах жизни, основная идея которого заключается в том, что для каждого возраста характерно развитие «своих» специфических заболеваний: в возрасте от 0 до 17 преобладают наследственные заболевания, в возрасте 17-45 лет – болезни обмена веществ (МКБ, подагра, метаболический синдром и т.д.); для возраста 45-70

лет характерны сосудистые заболевания (эректильная дисфункция, ИБС); в возрасте 70 лет и старше достаточно часто наблюдают сердечно-сосудистые катастрофы (инфаркт, инсульт).

### ВОЗМОЖНЫЕ ПРИЧИНЫ ЛИТОГЕНЕЗА И АТЕРОГЕНЕЗА

Выявленную тенденцию связи уролитиаза и коморбидных ему состояний можно объяснить наличием общих звеньев патогенеза МКБ и АС, гипертонической болезни, сахарного диабета, инфаркта миокарда и других неинфекционных заболеваний.

Для понимания этой связи необходимо описать современные представления о камнеобразовании, а также попытаться объяснить общность патогенетических механизмов, протекающих при МКБ и АС.

По одной из самых распространенных теорий патогенеза МКБ считают, что в основе процессов камнеобразования лежит повреждение почечных канальцев или собирательных трубочек (протоков Беллини), что приводит к образованию бляшек Рэндалла [33].

Бляшка Рэндалла состоит из солей кальция фосфата, их дальней-

ший рост происходит за счет отложения солей кальция оксалата на уже имеющуюся бляшку. При этом важным условием является перенасыщенность мочи камнеобразующими веществами, к которым относят кальций, оксалаты, мочевую кислоту (рис. 2) [34,35]. Также процесс камнеобразования ускоряется при низкой концентрации ингибиторов камнеобразования [36].

Что влияет на уротелий почечных канальцев и запускает процессы образования мочевых камней? По мнению многих авторов в основе повреждения уротелия лежит свободно-радикальное окисление [37-39].

В основе ведущих метаболических процессов человека лежат окислительно-восстановительные реакции. Среди них большое значение имеет свободнорадикальное окисление, при котором образуются перекисные соединения. Триггером образования этих соединений, как правило, являются свободные радикалы. К свободным радикалам относят молекулы или фрагменты молекул, имеющие в одном из атомов кислорода неспаренный электрон (активные формы кислорода). Радикалы вступают во взаимодействие между собой и могут непосред-

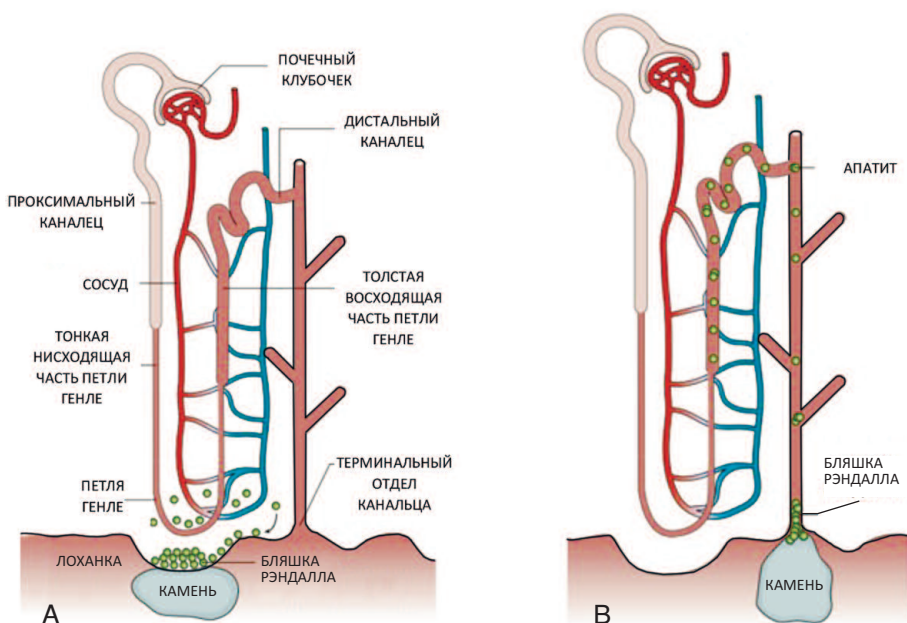


Рис. 2. Современные представления о патогенезе камнеобразования при МКБ, образование бляшки (А) и пробки (В) Рэндалла [38].

ственно окислять органические молекулы (жирные кислоты, участки белковых комплексов) с образованием свободно-радикальных фрагментов, которые в свою очередь тоже включаются в процесс свободнорадикального повреждения биомолекул и клеточных структур.

При отсутствии реакции обрывания цепи процессы свободнорадикального окисления могут приобрести лавинообразный, неконтролируемый характер. Одним из основных субстратов для свободнорадикальных реакций служат липиды, а процесс окисления липидов в результате этих реакций называется перекисным окислением липидов (ПОЛ).

Большая часть свободных радикалов выполняют защитную функцию. При этом свободные радикалы крайне токсичны. Они окисляют фосфолипиды и белки клеточных мембран, нарушая их целостность, инактивируют клеточные и мембранные ферменты. Необходимо подчеркнуть, что в противовес свободнорадикальным процессам в организме существует антиоксидантная система. В нее входят антиоксидантные ферменты (супероксиддисмутаза, каталаза, глутатионпероксидаза,  $\alpha$ -токоферол, аскорбиновая кислота, флавоноиды и др.). Таким образом, про- и антиоксидантная системы находятся в состоянии динамического равновесия [40].

ПОЛ – это окислительная дегградация липидов, происходящая, в основном, под действием активных форм кислорода. Вероятно, повышенная продукция активных форм кислорода приводит к дедифференцировке эпителиальных (эндотелиальных) клеток. В результате свободнорадикального окисления запускаются процессы повреждения клеток. Под действием активных форм кислорода происходит повреждение липидного бислоя, резко меняются свойства фосфолипидов мембран, из которых состоит клеточная оболочка, нарушается мембранный транспорт, что приводит в

конечном счете к гибели клетки (рис. 3).

Активация ПОЛ инициирует повреждение клеток почечного эпителия, приводя, тем самым, к задержке кристаллов кальция фосфата на клеточной поверхности, формированию бляшек Рэндалла и дальнейшему камнеобразованию [41,42].

Так, российские исследователи под руководством Я.Ф. Зверева в условиях экспериментального оксалатного нефролитиаза у крыс выявили прямую связь между развитием оксалатного нефролитиаза и активацией свободно-радикального окисления [43]. С.Р. Трасу и соавт. изучили роль оксидативного стресса в патогенезе МКБ [44]. Оказалось, что у пациентов, страдающих рецидивным уролитиазом, уровень молекул-маркеров оксидативного стресса был заметно выше, чем в контрольной группе (пациенты с нерезидивной формой МКБ). Авторы подчеркнули, что уровень 8-гидрокси-дезоксигуанозина в моче, 2-азобис (2-амидинопропан) дигидрохлорида в сыворотке крови, тиобарбитуровой кислоты заметно выше у пациентов, страдающих рецидивным кальций-оксалатным уролитиазом. При этом авторы отметили, что уровень антиоксидант-

ного фермента параоксоназы 1 оставался одинаковым как у пациентов с рецидивным, так и нерезидивным уролитиазом.

Нарушения структурных свойств клеточных мембран наблюдают не только при МКБ, но и при АС и при других заболеваниях и патологических состояниях [45].

Атерогенез является очень сложным процессом и включает целый ряд событий, в том числе повреждение эндотелия, отложение липопротеидов в интима артерий, активацию и пролиферацию клеток эндотелия и гладких мышц, активацию макрофагов интимы артерий, образование пенистых клеток, перенасыщенных холестерином, и соединительно-тканной капсулы. Все эти процессы завершаются образованием фиброзной атеросклеротической бляшки [46].

Общепризнано, что основным фактором повреждения эндотелия сосуда является активизация процесса воспаления в интима сосудов. Этот процесс сопровождается образованием свободных радикалов [47,48]. В последнее время, говоря о механизмах атерогенеза, многие авторы придают большое значение перекисной модификации липопротеидов низкой плотности. ■

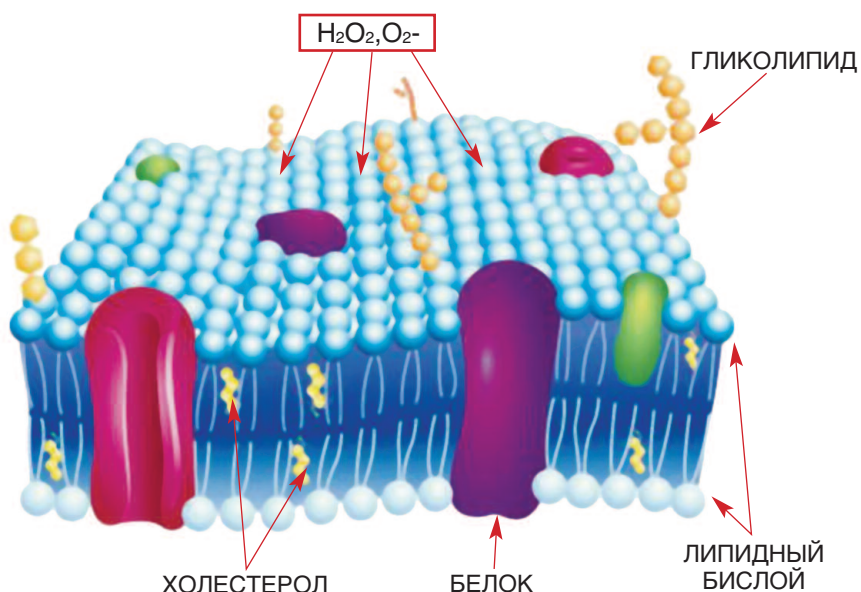


Рис. 3. Разрушение липидного бислоя мембраны эндотелиальной клетки под воздействием активных форм кислорода (перекись кислорода, супероксидный анион-радикал) – перекисное окисление липидов [62]

Согласно оксидативной теории, АС не связан с дислипидемией. ПОЛ окисляет ЛПНП до измененных ЛПНП. Подобные измененные ЛПНП индуцируют синтез цитокинов, в том числе моноцитарного хемотаксического белка 1 (МХБ1) в клетках сосудов. МХБ 1 стимулирует переход моноцитов в подэндотелиальный слой, где моноциты превращаются в макрофаги. Макрофаг поглощает окисленные ЛПНП до образования пенной клетки, что является первичным звеном атерогенеза. Кроме того, оксидативный стресс увеличивает проницаемость эндотелия, что приводит к увеличению накопления ЛПНП в подэндотелиальном слое. Окисленная форма аполипопротеина В-100 в подэндотелиальном слое взаимодействует с матричными молекулами в частности, протеогликаном.

Удержание липопротеина в стенке сосуда является обязательным фактором атерогенеза. Доказательством главенствующей роли перекисно-модифицированных липопротеидов низкой плотности в развитии АС служит тот факт, что в экспериментальных работах инактивация их окисления с помощью антиоксидантов задерживала формирование атеросклеротической бляшки [40].

При повреждении эндотелия сосуда и дальнейшей гибели клеток происходит отложение липопротеидов в интима артерий и формирование атеросклеротической бляшки. Также есть мнение, что под влиянием различных метаболитов, образующихся в процессе жизнедеятельности органов и тканей может увеличиваться концентрация свободных радикалов, которые, в свою очередь, вступая с липопротеидами в реакцию, патогенно изменяют их [39].

Таким образом, современные теории литогенеза и атерогенеза во многом похожи и что более важно, одним из значимых звеньев патогенеза как камнеобразования, так и АС, является свободно-радикальное

окисление активными формами кислорода. МКБ и АС можно рассматривать в качестве коморбидных состояний – состояний с общими звеньями патогенеза. Не исключено, что свободно-радикальное окисление является вторичным звеном развития патологического процесса, существуют первичные механизмы, инициирующие свободно-радикальное окисление.

Стоит обратить внимание на работы показывающие, что оксалаты способны инициировать ПОЛ, выработку провоспалительных цитокинов, что приводит к повреждению эндотелия сосуда [49-50]. Более того, недавние исследования показали, что мочевая кислота стимулирует образование циклооксигеназы 2, таким образом мочевая кислота, как и оксалаты, способна запускать воспалительные реакции. [51]. Также известно, что мочевая кислота нарушает синтез оксида азота – основного эндотелиального сосудорасширяющего фактора, обеспечивающего защиту миокарда от ишемии и снижающего артериальное давление [52].

При этом доказано, что высокий уровень кальция в крови перестраивает гладкомышечные клетки в остеобласт-подобные клетки при помощи активации факторов транскрипции, что индуцирует выработку костного белка и остеопоптина и приводит к кальцификации сосуда [53].

При уrolитиазе свободно-радикальное окисление и ПОЛ, в частности, проявляются как на клеточном (мембранном), тканевом, так и на системном уровнях [54]. Для АС характерны те же уровни поражения ПОЛ [55]. При исследовании пациентов, страдающих АС, в ряде клеток и тканей обнаружены специализированные ферменты — циклооксигеназы и липоксигеназы, отвечающие за синтез простагландинов, участвующих в воспалительном процессе, который сопровождается активацией свободнорадикальных окислительных процессов.

В клинической практике подобные заключения крайне важны и позволяют, в первую очередь, формировать группы риска возникновения МКБ и АС. Всем пациентам с МКБ, особенно с рецидивной формой уrolитиаза, показано выполнение биохимического анализа крови с определением липидного профиля [56]. Аналогично, всем пациентам с АС рекомендовано выполнение биохимического анализа суточной мочи для определения концентрации основных камнеобразующих веществ (кальций, фосфор, оксалаты, мочевая кислота).

Более того, мы уже упоминали, что в организме существует естественная защита от ПОЛ – мощная антиоксидантная система. Ее ферментное звено представлено супероксиддисмутазой, элиминирующей  $O_2^-$  из клеток путем реакции дисмутации, а также каталазой и пероксидазой, безрадикальным путем восстанавливающих перекись водорода с образованием воды. Неферментное звено представлено различными веществами-антиоксидантами, среди которых ведущее место занимает естественный мембранный антиоксидант: альфа-токоферол (витамин Е). Он является жирорастворимым и локализуется в гидрофобном липидном слое мембран, непосредственно защищая эти структуры клетки от действия активных радикалов. Показано, что назначение витамина Е предотвращает ПОЛ и снижает риск камнеобразования [57].

Среди водорастворимых антиоксидантов наибольшее значение имеет аскорбат и глутатион, которые содержатся в цитозоле, митохондриях и ядре, нейтрализуют широкий спектр свободных радикалов и обеспечивают регенерацию токоферолов в клетке [58]. Известна большая группа соединений, выполняющих роль «ловушек» свободных радикалов: синглетного кислорода (гистидин, каротиноиды, коэнзим Q10 и др.) и гидроксильных радикалов (маннит, бензоат, фенолы и др.)



[59,60]. Таким образом, назначение антиоксидантов, в частности витамина Е, патогенетически обосновано и оправдано при метафилактике МКБ и при профилактике АС.

Наряду с антиоксидантами, обосновано и назначение аллопуринола, который ингибирует образование пенистых клеток и снижает выработку провоспалительных цитокинов. В эксперименте на мышцах аллопуринол и фебуксостат препятствовали образованию пенистых клеток, кальцификации сосудов и отложению липидов в стенке аорты. Необходимо подчеркнуть, что дан-

ные препараты не только снижают уровень мочевой кислоты крови, но и ингибируют выработку свободных радикалов [61].

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, согласно современным представлениям о патогенезе МКБ, уролитиаз – это системное неинфекционное заболевание. Многочисленные популяционные рандомизированные исследования доказывают, что МКБ, АС и другие сердечно-сосудистые заболевания в своей основе имеют

общие звенья патогенеза. Тем не менее, подробного и четкого представления о звеньях единого патогенеза в настоящий момент нет. Необходимы дальнейшие исследования для выявления патогенетических взаимосвязей указанных процессов.

Для практикующих врачей необходимо обратить внимание на тот факт, что АС является фактором риска развития МКБ, как и то, что у пациентов с уролитиазом увеличивается риск развития АС и других сердечно-сосудистых заболеваний. ■

**Ключевые слова:** мочекаменная болезнь, атеросклероз, перекисное окисление липидов, свободные радикалы, коморбидные состояния.

**Key words:** urolithiasis, atherosclerosis, lipid peroxidation, free radicals, comorbid states.

#### Резюме:

Патогенез мочекаменной болезни (МКБ), также, как и атеросклероза (АС) до конца не изучен. По одной из теорий считается, что повреждение уротелия почечного канальца или эндотелия сосуда является пусковым моментом литогенеза или атерогенеза, соответственно. Не исключено, что свободнорадикальное окисление влияет на патогенез обоих заболеваний. К тому же, результаты большого количества исследовательских работ утверждают, что пациенты с МКБ гораздо чаще страдают АС.

МКБ и АС можно рассматривать в качестве коморбидных состояний – состояний с наличием общих звеньев патогенеза. Более того, некоторые авторы относят МКБ к группе системных неинфекционных заболеваний. Прослеживается патогенетическая связь уролитиаза не только с АС, но и с сахарным диабетом, гипертонической болезнью, метаболическим синдромом, инфарктом миокарда, инсультом.

В данной обзорной статье проанализированы результаты исследований, связанных с патогенезом МКБ и АС, описаны возможные общие звенья патогенеза МКБ и АС.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

#### Summary:

#### Urolithiasis and cardiovascular diseases: only a statistical link or a common pathogenetic mechanism?

Prosyannikov M.Y., Anokhin N.V., Golovanov S.A., Kirpatovskiy V.I., Sivkov A.V., Konstantinova O.V., Ivanov K.V., Apolikhin O.I.

The pathogenesis of urolithiasis, as well as atherosclerosis, is not fully understood. According to hypothesis, the start point of lithogenesis or atherogenesis is endothelial wall damage. It is possible that free radical oxidation is part of the pathogenesis of both diseases. In addition, the results of a large number research works, assert that urolithiasis patients are more likely to get sick atherosclerosis.

Atherosclerosis and urolithiasis are considered as comorbid states - diseases with a single pathogenetic mechanism. Furthermore, some researchers refer urolithiasis to the group of systemic diseases. There are urolithiasis pathogenetic connection with atherosclerosis, diabetes mellitus, essential hypertension, metabolic syndrome, myocardial infarction, stroke.

There are results of numerous research works, urolithiasis and atherosclerosis common links of pathogenesis, possible treatment options in this review article.

Authors declare lack of the possible conflicts of interests.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Rule AD, Roger VL, Melton LJ 3rd, Bergstralh EJ, Li X, Peyser PA, Krambeck AE et al. Kidney stones associate with increased risk for myocardial infarction. *J Am Soc Nephrol* 2010;21(10):1641-4. doi: 10.1681/ASN.2010030253
2. Chung SD, Keller JJ, Lin HC. Association between urinary calculi and erectile dysfunction: a case-control study. *J Sex Med* 2011;8(10):2876-82. doi: 10.1111/j.1743-6109.2011.02407.x
3. Seitz C, Fajkovic H. Epidemiological gender-specific aspects in urolithiasis. *World J Urol* 2013;31(5):1087-92. doi: 10.1007/s00345-013-1140-1
4. Shih CJ, Chen YT, Ou SM, Yang WC, Chen TJ, Tarn DC. Urinary calculi and risk of cancer: a nationwide population-based study. *Medicine (Baltimore)* 2014;93(29):342. doi: 10.1097/MD.0000000000000342
5. Weinberg AE, Patel CJ, Chertow GM, Leppert JT. Diabetic severity and risk of kidney stone disease. *Eur Urol* 2014;65(1):242-7. doi: 10.1016/j.eururo.2013.03.026
6. Голованов С.А., Сивков А.В., Анохин Н.В., Дрожжева В.В. Индекс массы тела и химический состав камней. *Экспериментальная и клиническая урология* 2015;4:94-99.
7. Alexander RT, Hemmelgarn BR, Wiebe N, Bello A, Samuel S, Klarenbach SW. Kidney Stones and Cardiovascular Events: A Cohort Study. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2014;9:506-512. doi: 10.2215/CJN.04960513
8. Hernandez T, Bonny O. Kidney stone as a cardiovascular risk marker. *Rev Med Suisse* 2014;10(441):1656-60.
9. Skolarikos A, Straub M, Knoll T, Sarica K, Seitz C, Petřík A. Metabolic evaluation and recurrence prevention for urinary stone patients: EAU guidelines. *Eur Urol* 2015 Apr;67(4):750-63. doi: 10.1016/j.eururo.2014.10.029
10. Lin SK, Liu JM, Chang YH, Ting YT, Pang ST, Hsu RJ, Lin PH. Increased risk of endotracheal intubation and heart failure following acute myocardial infarction in patients with urolithiasis: a nationwide population-based study. *Ther Clin Risk Manag* 2017;13:245-253. doi: 10.2147/TCRM.S123702.
11. Аполихин О.И., Красняк С.С. Современный взгляд на связь эректильной дисфункции и сердечно-сосудистых заболеваний. *Экспериментальная и клиническая урология* 2013;4:54-57.
12. Марцевич С.Ю. Атеросклероз. *Лечащий врач* 2004;2:4.
13. Akoudad S, Szklo M, McAdams MA, Fulop T, Anderson CA, Coresh J et al. Correlates of kidney stone disease differ by race in a multi-ethnic middle aged population: The ARIC Study. *Prev Med*. 2010;51(5):416-420. doi:10.1016/j.ypmed.2010.08.011
14. Аронов Д.М., Арабидзе Г.Г., Ахмеджанов Н.М., Балахонова Т.В., Бойцов С.А., Бубнова М.Г. Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза. российские рекомендации (в пересмотр). *Российский кардиологический журнал* 2012;4(96):0-32.
15. Fabris A, Ferraro PM, Comellato G, Caletti C, Fantin F, Zaza G, et al. The relationship between calcium kidney stones, arterial stiffness and bone density: unraveling the stone-bone-vessel liaison. *J Nephrol* 2015;28:549. doi: 10.1007/s40620-014-0146-0
16. Nakashima Y, Wight TN, Sueishi K. Early atherosclerosis in humans: role of diffuse intimal thickening and extracellular matrix proteoglycans. *Cardiovasc Res* 2008;79:14. doi: 10.1093/cvr/cvn099
17. Shavit L, Girfoglio D, Vijay V, Goldsmith D, Ferraro PM, et al. Vascular Calcification and Bone Mineral Density in Recurrent Kidney Stone Formers. *Clin J Am Soc Nephrol* 2015;10(2):278-285. doi: 10.2215/CJN.06030614
18. Hsi RS, Spieker AJ, Stoller ML, Jacobs DR Jr, Reiner AP, McClelland RL. Coronary Artery Calcium Score and Association with Recurrent Nephrolithiasis: The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *J Urol* 2016;195(4Pt1):971-976. doi: 10.1016/j.juro.2015.10.001
19. Mackness MI, Durrington PN, Ayub A, Mackness B. Low serum paraoxonase: a risk factor for atherosclerotic disease? *Chem Biol Interact* 1999;119-120:389-97. PMID:10421475
20. Aviram M. Atherosclerosis: cell biology and lipoproteins - paraoxonases protect against atherosclerosis and diabetes development. *Curr Opin Lipidol* 2012;23(2):169-7. doi: 10.1097/MOL.0b013e3283513594
21. Atar A, Gedikbasi A, Sonmezay E, Kiraz ZK, Abbasoglu S, Tasci AI, et al. Serum paraoxonase-1 gene polymorphism and enzyme activity in patients with urolithiasis. *Renal Failure* 2016;38(3):378-82. doi: 10.3109/0886022X.2015.1136872
22. Madore F, Stampfer MJ, Rimm EB, Curhan GC. Nephrolithiasis and risk of hypertension. *Am J Hypertens* 1998;11:46.
23. Taylor EN, Stampfer MJ, Curhan GC. Obesity, weight gain, and the risk of kidney stones. *JAMA* 2005;293:455. DOI:10.1001/jama.293.4.455
24. Taylor EN, Stampfer MJ, Curhan GC. Diabetes mellitus and the risk of nephrolithiasis. *Kidney Int* 2005;68:1230. DOI:10.1111/j.1523-1755.2005.00516.x
25. Rule AD, Roger VL, Melton LJ. 3rd, et al. Kidney stones associate with increased risk for myocardial infarction. *J Am Soc Nephrol* 2010;21:1641. doi: 10.1681/ASN.2010030253
26. Ferraro P.M., Taylor E.N., Eisner B.H., Gambaro G, Rimm EB, Mukamal KJ, et al. History of kidney stones and the risk of coronary heart disease. *JAMA* 2013;310:408. doi: 10.1001/jama.2013.8780.
27. Мантров Д.А. Атеросклероз. ЛитРес.; 2009. 250 С.
28. Шестидесят первая ежегодная сессия ВОЗ. Баку, Азербайджан, 12-15 сентября 2011 г. Режим доступа: <http://www.euro.who.int/ru/about-us/governance/regional-committee-for-europe/past-sessions/sixty-first-session>
29. Menon M, Resnick M.I. Urinary lithiasis: etiology, diagnosis, and medical management In: Campbell's Urology, 8th Ed. - WB Saunders Company: Philadelphia, PA, 2002. - С.3242-3305
30. Coe FL, Evan A, Worcester E. Kidney stone disease. *J Clin Invest*. 2000
31. Tamadon MR, Nassaji M, Ghorbani R. Cigarette smoking and nephrolithiasis in adult individuals. *Nephrourol Mon* 2013;5(1):702-5. doi: 10.5812/numonthly.5251.
32. А. Луковкина. Атеросклероз. М.: «Научная книга», 2013 г. URL: <https://mybook.ru/author/aurika-lukovkina/ateroskleroz/>
33. Taylor ER, Stoller ML. Vascular theory of the formation of Randall plaques. *Urolithiasis* 2015;43:41-45. doi: 10.1007/s00240-014-0718-4.
34. Pak CY, Sakhaee K, Moe OW, Poindexter J, Adams-Huet B. Defining hypercalciuria in nephrolithiasis. *Kidney International* 2011;1:777-782. doi: 10.1038/ki.2011.227
35. Pearle MS, Lotan Y. Urinary lithiasis: etiology, epidemiology and pathogenesis. In: Campbell-Walsh Urology, 9-th edition. [Ed. Alan J. Wein]. Philadelphia, PA, 2007;2:1363-1392.
36. Phillips R, Hanchanale VS, Myatt A, Somani B, Nabi G, Biyani CS. Citrate salts for preventing and treating calcium containing kidney stones in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2015;10:CD010057. doi: 10.1002/14651858.CD010057
37. Hsi RS, Spieker AJ, Stoller ML, Jacobs DR Jr, Reiner AP, McClelland RL et al. Coronary Artery Calcium Score and Association with Recurrent Nephrolithiasis: The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *J Urol* 195;4:1:971-976. doi: 10.1016/j.juro.2015.10.001.
38. Bird VY, Khan SR. How do stones form? Is unification of theories on stone formation possible? *Arch Esp Urol* 2017;70(1):12-27.
39. Gustafsson D, Unwin R. The pathophysiology of hyperuricaemia and its possible relationship to cardiovascular disease, morbidity and mortality. *BMC Nephrology* 2013;14:164. doi: 10.1186/1471-2369-14-164.
40. Голиков А.П., Бойцов С.А., Михин В.П., Полумисков В.Ю. Свободнорадикальное окисление и сердечно-сосудистая патология: коррекция антиоксидантами. *Лечащий врач* 2003;4:70-74.
41. Thamilselvan S, Hackett RL, Khan SR. Lipid peroxidation in ethylene glycol induced hyperoxaluria and calcium oxalate nephrolithiasis. *J Urol* 1997;157(3):1059-1063.
42. Grases F, Garcia Ferragut L, Costa Bausa A. Development of calcium oxalate crystals on urothelium: effects of free radicals. *Nephron* 1998;78(3):296-301. doi: 10.1159/000044939
43. Зверев Я.Ф., Брюханов В.М., Талалаева О.С., Лампатов В.В., Жариков А.Ю., Талалаев С.В. О роли процессов свободно-радикального окисления в развитии экспериментального нефролитиаза. *Нефрология* 2008;12(1):58-63.

44. Tracy CR, Henning JR, Newton MR, Aviram M, Bridget Zimmerman M. Oxidative stress and nephrolithiasis: A comparative pilot study evaluating the effect of pomegranate extract on stone risk factors and elevated oxidative stress levels of recurrent stone formers and controls *Urolithiasis* 2014;42:401-408. doi: 10.1007/s00240-014-0686-8.
45. Добрецов Г.Е. Флуоресцентные зонды в исследовании клеток, мембран и липопротеинов. М.: Наука;1989. 277 с.
46. Лиходед В.Г., Бондаренко В.М., Гинцбург А.Л. Экзогенные и эндогенные факторы в патогенезе атеросклероза. рецепторная теория атерогенеза *Российский кардиологический журнал* 2010;2(82).
47. Воробьева Е.Н., Симонова Г.И., Воробьев Р.И., Лещенко И.Ж. Свободно-радикальное окисление и атеросклероз. *Атеросклероз* 2010;6(2).
48. Ахминеева, А.Х. Эндотелиальная дисфункция и оксидативный стресс в развитии респираторно-кардиальной коморбидности: Автореф. дисс. докт. мед. наук Астрахань; 2015, 48 с.
49. Selvam, R. Calcium oxalate stone disease: role of lipid peroxidation and antioxidants. *Urol Res* 2002;30:35-47, <https://doi.org/10.1007/s00240-001-0228-z>
50. Asokan, D., Kalaiselvi, P. and Varalakshmi, P. Modulatory effect of the 23-kD calcium oxalate monohydrate binding protein on calcium oxalate stone formation during oxalate stress. *Nephron Physiol.* 2004;97:23-30, <https://doi.org/10.1159/000077599>
51. Kanellis J, Watanabe S, Li JH, Kang DH, Li P, Nakagawa T. et al. Uric acid stimulates monocyte chemoattractant protein-1 production in vascular smooth muscle cells via mitogen-activated protein kinase and cyclooxygenase-2. *Hypertension* 2003;41:1287-1293, <https://doi.org/10.1161/01.HYP.0000072820.07472.3B>
52. Choi YJ, Yoon Y, Lee KY, Hien TT, Kang KW, Kim K.C. et al. Uric acid induces endothelial dysfunction by vascular insulin resistance associated with the impairment of nitric oxide synthesis. *FASEB J* 2014;28:3197-3204, <https://doi.org/10.1096/fj.13-247148>
53. Lu KC, Wu CC, Yen JF, Liu WC. Vascular calcification and renal bone disorders. *Scientific World J* 2014;637065, <https://doi.org/10.1155/2014/637065>
54. Голованов, С.А. Клинико-биохимические и физико-химические критерии течения и прогноза мочекаменной болезни: дис. ... д-ра мед. наук. М.; 2002, 270 с.
55. Ланкин В.З., Вихерт А.М., Тихазе А.К., Согоян С.М., Бондарь Т.И. Роль перекисного окисления липидов в этиологии и патогенезе атеросклероза (обзор). *Вопросы медицинской химии.* 2010;35(3):18-24.
56. Константинова О.В., Дзеранов Н.К. Сопутствующие заболевания у пациентов с мочекаменной болезнью. Тезисы докл. II урологической конференции «Актуальные вопросы урологии» М.; 2010, 94 с.
57. Selvam R. Calcium oxalate stone disease: role of lipid peroxidation and antioxidants. *Urol. Res.* 2002;30:35-47, <https://doi.org/10.1007/s00240-001-0228-z>
58. Gassen M., Youdim M.B. Free radical scavengers: chemical concepts and clinical relevance. *J. Neural Transm Suppl* 1999;56:193-210.
59. Nomura J, Busso N, Ives A, Matsui C, Tsujimoto S, Shirakura T, et al. Xanthine oxidase inhibition by febuxostat attenuates experimental atherosclerosis in mice. *Sci Rep* 2014;4:4554, <https://doi.org/10.1038/srep04554>
60. Владимиров Ю.А., Шерстнев М.П. Хемилюминесценция клеток животных. Итоги науки и техники, сер. Биофизика 1989;24(176)
61. Chaudiere J, Ferrari-Iliou R. Intracellular antioxidants: from chemical to biochemical mechanisms. *Food Chem Toxicol* 1999;37(9-10):949-962.60.
62. Электронный ресурс. Режим доступа: <https://www.slideserve.com>

## REFERENCES (11, 12, 14, 27, 28, 40, 43, 45-48, 54-56, 60)

11. Apolikhin O.I., Krasnyak S.S. Sovremenniy vzglyad na svyaz erektilnoy disfunktsii i serdechno-sosudistiyh zabolevaniy. [Modern views on the relationship between erectile dysfunction and cardiovascular diseases]. *Ekspierimentalnaya i klinicheskaya urologiya* 2013;(4):54-57. (In Russian).
12. Martsevich S.Yu. Ateroskleroz. [Atherosclerosis]. *Lechaschiy vrach* 2004;(2):4. (In Russian).
14. Aronov D.M., Arabidze G.G., Ahmedzhanov N.M., Balahonova T.V., Boytsov S.A., Bubnova M.G. i soavt. Diagnostika i korrektsiya narusheniy lipidnogo obmena s tselyu profilaktiki i lecheniya ateroskleroza. rossiyskie rekomendatsii (v peresmotr). *Rossiyskiy kardiologicheskiy zhurnal* 2012;4S1(96):2-32. (In Russian).
27. Mantrov D.A. Ateroskleroz. 2009, ЛитПес: 250 p. (In Russian).
28. Shestdesyat pervaya ezhegodnaya sessiya VOZ. Baku, Azerbaydzhan, 12-15 sentyabrya 2011 g. Available from: <http://www.euro.who.int/ru/about-us/governance/regional-committee-for-europe/past-sessions/sixty-first-session>. (In Russian).
40. Golikov A.P., Boytsov S.A., Mihin V.P., Polumiskov V.Yu. Svobodno-radikalnoe okislenie i serdechno-sosudistaya patologiya: korrektsiya antioksidantami. [Free radical oxidation and cardiovascular pathology: correction by antioxidants]. *Lechaschiy vrach* 2003;4:70-74. (In Russian).
43. Zverev Ya.F., Bryuhanov V.M., Talalaeva O.S., Lampatov V.V., Zharikov A.Yu., Talalaev S.V. O roli protsessov svobodno-radikalnogo okisleniya v razvitii eksperimentalnogo nefrolitiazia. [On the role of processes of free radical oxidation in the development of experimental nephrolithiasis]. *Nefrologiya* 2008;12(1):58-63. (In Russian).
45. Dobretsov G.E. Fluorescentnye zondyi v issledovanii kletok, membran i lipoproteinov. М.: Nauka;1989, 277 p. (In Russian).
46. Lihoded V.G., Bondarenko V.M., Gintsburg A.L. Ekzogennye i endogennye faktory v patogeneze ateroskleroza. retseptornaya teoriya aterogeneza. Exogenous and endogenous factors in atherosclerosis pathogenesis. Receptor theory of atherogenesis]. *Rossiyskiy kardiologicheskiy zhurnal* 2010;2(82):92-96. (In Russian).
47. Vorobeva E.N., Simonova G.I., Vorobev R.I., Leschenko I.Zh. Svobodno-radikalnoe okislenie i ateroskleroz. [Free-radical oxidation and atherosclerosis]. *Ateroskleroz* 2010;6(2). (In Russian).
48. Ahmineeva, A.H. Endotelialnaya disfunktsiya i oksidativniy stress v razvitii respiratorno-kardialnoy komorbidnosti. [Endothelial dysfunction and oxidative stress in the development of respiratory-cardiac comorbidity]. Dr. Med. Sci. [Thesis]. Astrahan: 2015, 48 p. (In Russian).
54. Golovanov, S.A. Kliniko-biohimicheskie i fiziko-himicheskie kriterii techeniya i prognoza mochekamennoy bolezni. [Clinical and biochemical and physicochemical criteria for the course and prognosis of urolithiasis]. Dr. Med. Sci. [dissertation]. М; 2002. 270 p. (In Russian).
55. Lankin V.З., Vihert A.М., Tihaze A. K., Sogoyan S.М., Bondar T.I. Rol perekisnogo okisleniya lipidov v etiologii i patogeneze ateroskleroza (obzor). *Voprosyi meditsinskoy himii.* 1989;35(3):18-24. (In Russian).
56. Константинова О.В., Дзеранов Н.К. Сопутствующие заболевания у пациентов с мочекаменной болезнью. Тезисы докл. II урологической конференции «Актуальные вопросы урологии» М; 2010:94. (In Russian).
60. Владимиров Ю.А., Шерстнев М.П. Хемилюминесценция клеток животных/ Итоги науки и техники, сер. Биофизика, 1989;24:176(In Russian).



# Иммунокорректирующее действие сочетанного воздействия магнитолазерной терапии и красного света в комплексном лечении больных хроническим абактериальным простатитом

**Т.В. Кулишова<sup>1</sup>, А.И. Неймарк<sup>1</sup>, А.А. Крянга<sup>1</sup>, А.В. Газаматов<sup>2</sup>**

<sup>1</sup> ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Барнаул, Россия

<sup>2</sup> КГБУЗ «Городская больница №4, г. Барнаул» Минздрава России, г. Барнаул, Россия

## Сведения об авторах:

Кулишова Т.В. – д.м.н., профессор кафедры поликлинической терапии и медицинской реабилитации с курсом ДПО ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Барнаул, e-mail: tkulishova@bk.ru

Kulishova T.V. – Dr. Sc., professor at the Department of Polyclinic Therapy and Medical Rehabilitation with the course of Additional Professional Education, Altai State Medical University of Health of the Russian Federation, Barnaul, e-mail: tkulishova@bk.ru

Неймарк А.И. – д.м.н., профессор, заведующий кафедрой урологии и андрологии с курсами специализированной хирургии ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Барнаул, e-mail: urologagmi@mail.ru

Neimark A.I. – Dr. Sc., professor, head of the Department of Urology and Andrology with the course of Specialized Surgery, Altai State Medical University of Health of the Russian Federation, Barnaul, e-mail: urologagmi@mail.ru

Крянга А.А. – ассистент кафедры поликлинической терапии и медицинской реабилитации с курсом ДПО ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Барнаул, e-mail: alex\_kryanga@mail.ru

Kryanga A.A. – Assistant at the Department of Polyclinic Therapy and Medical Rehabilitation with the course of Additional Professional Education, Altai State Medical University of Health of the Russian Federation, Barnaul, e-mail: alex\_kryanga@mail.ru

Газаматов А.В. – врач уролог КГБУЗ «Городская больница №4» Минздрава России, г. Барнаул, e-mail: mednota@yandex.ru

Gazamatov A.V. – Urologist at the Municipal Hospital No 4 of Minzdrav of Russia, Barnaul, e-mail: mednota@yandex.ru

**Х**ронический простатит (ХП) выявляется у 8-35% мужчин в возрасте от 20 до 40 лет [1]. При этом 75–90% случаев ХП обусловлено синдромом хронической тазовой боли (СХТБ) [2]. Зачастую для обозначения ХП/СХТБ используется термин «хронический абактериальный простатит» (ХАП) [3]. Известные механизмы развития ХАП демонстрируют многофакторность этиопатогенетических звеньев данного заболевания [4]. Одно из ведущих мест в патогенезе ХАП занимает локальное хроническое воспаление [5]. Хроническое воспаление в предстательной железе (ПЖ) больных ХАП реализуется при наличии патологических изменений в концентрации местных гуморальных факторов иммунной системы [6,7], а провоспалительные цитокины в данном случае выступают в роли маркеров воспаления [8]. Соответственно, определение концентрации провоспалительных цитокинов (фактора некроза опухолей

альфа (ФНО-α) и интерлейкина-1 бета (ИЛ-1β)) в секрете ПЖ позволяет оценить активность местного воспаления и при необходимости провести оптимизацию лечебного процесса больных ХАП [9].

Существует множество лекарственных препаратов рекомендованных для лечения больных ХАП [10–12], тем не менее, эффективность медикаментозного лечения зачастую остается недостаточной [13]. В настоящее время для повышения эффективности лечения больных ХАП многие специалисты также применяют нелекарственные технологии, среди которых наибольшую популярность получили методы физиотерапии [14–16]. Особое значение в данном направлении имеют сочетанные физиотерапевтические методики, позволяющие существенно повысить эффективность лечения больных ХАП [17]. В связи с этим нам представляется целесообразным оценить иммунокорректирующее действие методики сочетанного применения магнито-

лазерной терапии (МЛТ) и красного света в комплексном лечении больных ХАП.

*Цель исследования:* оценить иммунокорректирующее действие комплексного лечения больных ХАП с применением сочетанного воздействия МЛТ и красным светом.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В соответствии с поставленной целью было обследовано и включено в исследование 120 мужчин с диагнозом ХАП в стадии обострения. Средний возраст пациентов составил  $28,34 \pm 0,35$  лет. Критерии включения пациентов в исследование: наличие верифицированного диагноза ХАП (категория III B); длительность заболевания от 1 года до 5 лет; возраст пациентов от 20 до 40 лет; подписание пациентами добровольного информированного согласия на исследование. Критерии исключения: наличие у пациентов сопутствующей доброкачественной гиперплазии ПЖ и других объемных процессов

в ПЖ; наличие у пациентов общих противопоказаний к назначению физиотерапевтического лечения.

Методом конвертов все пациенты, включенные в исследование, были разделены на 2 рандомизированные группы (основная группа и группа сравнения). Исследуемые группы были сопоставимы по возрасту, анамнестическим данным, длительности заболевания, клиническим проявлениям, тяжести заболевания и социальному статусу. Основную группу исследования составили 60 пациентов, которые получали базисный комплекс лечения, включающий медикаментозную терапию («Кеторол®», по 1 таблетке 2 раза в день, курс 5 дней; «Витапрост® форте», по 1 свече на ночь, курс 15 дней; «Аевит», по 1 капсуле 2 раза в день, курс 1 месяц; «Man's formula® Больше чем поливитамины™», по 1 капсуле 2 раза в день, курс 1 месяц; «Нейромультивит®», по 1 таблетке 1 раз в день, курс 1 месяц), массаж ПЖ (курс лечения 10 процедур, проводимых в течение 1 минуты, через день), диетотерапию (курс 1 месяц), комплекс лечебной гимнастики (курс 1 месяц, утром), а также сочетанное воздействие МЛТ и красным светом (курс 10 процедур проводимых ежедневно в утренние часы с 16-ого дня комплексного лечения). Для проведения сочетанного воздействия МЛТ и красным светом использовался аппарат «МИЛТА-Ф-8-01» (№ КП-21530, ТУ 9444-001-17613540-99, изготовитель ЗАО «НПО Космического приборостроения», Москва; РУ № ФСР 2009/04484 от 17.03.2009). Сочетанное воздействие МЛТ и красным светом осуществлялось через терминал излучатель «КТ4», который соединялся с ректальным световодом. Параметры физиотерапевтического лечения: индукция постоянного магнитного поля – 30 мТл в рабочей зоне; мощность инфракрасного импульсного лазера – 15 Вт с частотой следования импульсов – 80 Гц; мощность красного света – 50 мВт с мо-

дуляцией 10 Гц. Продолжительность сочетанного воздействия по зонам: 1-я зона непарная – воздействие проводилось трансректально через световод в проекции ПЖ больного и составляло 4 минуты; 2-я зона парная – воздействие проводилось паравертебрально на уровне Th12–L1 справа и слева по 2 минуты на каждую зону; 3-я зона парная – воздействие проводилось на правую и левую паховые зоны в проекции сосудистых пучков по 2 минуты на каждую зону. Общее активное время продолжительности процедуры – 12 минут. Группу сравнения составили 60 пациентов, получавших только базисную терапию.

Для определения состояния местного иммунного статуса у всех исследуемых больных ХАП измерялась концентрация секреторного иммуноглобулина А (sIg А) в секрете ПЖ методом радиальной иммунодиффузии по Манчини (ЗАО «Вектор-Бест», Новосибирск), также пациентам проводилось исследование уровня концентрации фактора некроза опухолей альфа (ФНО-α) и интерлейкина-1 бета (ИЛ-1β) в секрете ПЖ методом ИФА с помощью набора реагентов серии «Pro-Con» (ООО «Протеиновый контур», Санкт-Петербург).

Обработка полученных научных данных проводилась методами математической статистики при помощи пакета программ «Microsoft Excel 2007» (Microsoft, США) и «Statistica 10» (StatSoft Inc., США). Проверку на нормальность распределения признаков проводили с использованием критериев «Шапиро-Уилка» и «Колмогорова-Смирнова». Полученные данные соответствовали нормальному закону распределения, поэтому они были представ-

лены в виде «среднее±ошибка среднего» (M±m). Для сравнения связанных совокупностей использовали «парный t-критерий Стьюдента». Для сравнения не связанных совокупностей использовали «t-критерий Стьюдента». Уровень статистической значимости принимался соответствующий  $p < 0,05$ .

## РЕЗУЛЬТАТЫ

Приверженными всему курсу лечения (1 месяц) и дальнейшему обследованию были 112 исследуемых больных (57 пациентов в основной группе и 55 в группе сравнения). Соответственно, данные пациентов, выбывших из исследования (8 мужчин), не учитывались при статистической обработке. Исследуемые больные ХАП хорошо переносили проведенное лечение, негативные эффекты и непереносимость в ходе лечения не проявлялись.

Сравнение концентраций sIgА до начала лечения в исследуемых группах показало отсутствие статистически значимых различий ( $p > 0,05$ ) (табл. 1).

Анализ динамики концентрации sIgА в секрете ПЖ у больных ХАП после комплексного лечения показал наличие статистически значимого повышения концентрации sIgА в обеих исследуемых группах. При этом проведенное комплексное лечение с применением сочетанного воздействия МЛТ и красным светом у больных основной группы способствовало повышению концентрации sIgА в 2 раза ( $p < 0,001$ ), а в группе сравнения после комплексного базисного лечения – на 58,9% ( $p < 0,001$ ). Сравнительный анализ концентраций sIgА у

Таблица 1. Динамика концентрации sIgА в секрете ПЖ у больных ХАП до и после проведенного комплексного лечения (M±m)

| Показатель  | Основная группа (n=57) |               | Группа сравнения (n=55) |               | p <sub>2</sub>        | p <sub>3</sub>        |
|-------------|------------------------|---------------|-------------------------|---------------|-----------------------|-----------------------|
|             | До лечения             | После лечения | До лечения              | После лечения |                       |                       |
| sIgA, пг/мл | 15,14±0,18             | 32,25±0,18    | 14,98±0,19              | 23,80±0,18    | p <sub>2</sub> =0,542 | p <sub>3</sub> <0,001 |
|             | p <sub>1</sub> <0,001  |               | p <sub>1</sub> <0,001   |               |                       |                       |

исследуемых больных ХАП проведенный после курса комплексного лечения между основной группой и группой сравнения показал наличие статистически значимых различий ( $p < 0,001$ ).

Сравнение концентраций ФНО- $\alpha$  и ИЛ-1 $\beta$  до начала лечения в исследуемых группах больных ХАП показало отсутствие достоверно значимых различий ( $p > 0,05$ ) (табл. 2).

В результате проведенного исследования установлено, что после комплексного лечения в секрете ПЖ больных ХАП обеих групп значения концентраций ФНО- $\alpha$  и ИЛ-1 $\beta$  статистически значимо снижались по сравнению с исходными данными, полученными до лечения. В основной группе исследуемых больных отмечалось снижение концентрации ФНО- $\alpha$  на 34,7% ( $p < 0,001$ ) и ИЛ-1 $\beta$  – на 46,9% ( $p < 0,001$ ), а в группе сравнения после комплексного базисного лечения определялось снижение концентрации ФНО- $\alpha$  на 11,4% ( $p < 0,001$ ) и ИЛ-1 $\beta$  – на 27,7% ( $p < 0,001$ ).

Сравнительный анализ динамики изменения концентрации ФНО- $\alpha$  и ИЛ-1 $\beta$  проведенный после курса комплексного лечения между основной группой исследуемых больных ХАП и группой сравнения показал наличие статистически значимых различий по значениям обоих цитокинов ( $p < 0,001$ ).

## ОБСУЖДЕНИЕ

В результате проведенного исследования нами проанализированы непосредственные результаты

комплексного лечения в исследуемых группах больных ХАП с целью оценки иммунокорректирующего действия проводимой терапии. Полученные данные свидетельствуют о том, что в результате хронического рецидивирующего течения ХАП у исследуемых больных отмечалось существенное нарушение местного гуморального иммунитета с истощением пула sIgA и угнетением мукоза-ассоциированной лимфоидной ткани урогенитального тракта, что соответствует современным научным представлениям о патогенетических механизмах формирования заболевания [6–9]. Отмечено, что при включении в комплексное лечение больных ХАП сочетанного воздействия МЛТ и красным светом непосредственно после курса терапии увеличивается концентрация sIgA в секрете ПЖ в 2,1 раза ( $p < 0,001$ ). Соответственно, оцениваемый метод комплексного лечения больных ХАП обладает выраженным иммунокорректирующим действием за счет механизмов секреторной активации мукоза-ассоциированной лимфоидной ткани урогенитального тракта и ее протекцией.

Анализ концентраций ФНО- $\alpha$  и ИЛ-1 $\beta$  в секрете ПЖ больных ХАП обеих групп до лечения показал наличие местных иммунорегуляторных нарушений, сопровождающихся воспалением неинфекционной природы с избыточной генерацией провоспалительных цитокинов клеточно-тканевым пулом ПЖ. При этом уменьшение в секрете ПЖ

концентрации ФНО- $\alpha$  в 1,5 раза ( $p < 0,001$ ), а ИЛ-1 $\beta$  в 1,9 раза ( $p < 0,001$ ) после комплексного лечения с включением сочетанного воздействия МЛТ и красным светом указывает на оптимизацию местных иммунорегуляторных процессов и уменьшение активности воспалительного процесса в ПЖ больных ХАП. В группе сравнения после базисного комплексного лечения показатели sIgA, ФНО- $\alpha$  и ИЛ-1 $\beta$  в секрете ПЖ имели положительную статистически значимую динамику, но она была менее значима в сравнении с динамикой показателей полученных сразу после лечения в основной группе больных ХАП, что подтверждает большее непосредственное иммунокорректирующее действие метода комплексного лечения больных ХАП с применением сочетанного воздействия МЛТ и красным светом.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, в результате проведенного исследования установлено, что у больных ХАП до начала комплексного лечения определялась выраженная дисфункция местных гуморальных факторов иммунной системы, которая сопряжена с развитием воспалительного процесса в ПЖ, в реализации которого основная роль принадлежит неинфекционным механизмам. При этом проведенное комплексное лечение данной категории больных с включением сочетанного воздействия МЛТ и красным светом статистически значимо способствует более выраженному улучшению состояния местных гуморальных факторов иммунной системы в ПЖ в сравнении с базисным комплексным лечением. Соответственно, метод комплексного лечения больных ХАП с применением сочетанного воздействия МЛТ и красного света обладает большим непосредственным иммунокорректирующим действием в сравнении с базисным лечением. ■

Таблица 1. Динамика концентрации ФНО- $\alpha$  и ИЛ-1 $\beta$  в секрете ПЖ у больных ХАП до и после проведенного курса комплексного лечения ( $M \pm m$ )

| Показатель             | Основная группа (n=57) |                  | Группа сравнения (n=55) |                  | $p_2$       | $p_3$       |
|------------------------|------------------------|------------------|-------------------------|------------------|-------------|-------------|
|                        | До лечения             | После лечения    | До лечения              | После лечения    |             |             |
| ФНО- $\alpha$ , пкг/мл | 26,28 $\pm$ 0,26       | 17,16 $\pm$ 0,23 | 25,89 $\pm$ 0,22        | 22,94 $\pm$ 0,26 | $p_2=0,255$ | $p_3<0,001$ |
|                        | $p_1<0,001$            |                  | $p_1<0,001$             |                  |             |             |
| ИЛ-1 $\beta$ , пкг/мл  | 13,77 $\pm$ 0,18       | 7,30 $\pm$ 0,20  | 13,93 $\pm$ 0,19        | 10,07 $\pm$ 0,20 | $p_2=0,242$ | $p_3<0,001$ |
|                        | $p_1<0,001$            |                  | $p_1<0,001$             |                  |             |             |



**Ключевые слова:** хронический абактериальный простатит, комплексное лечение, цитокины, сочетанная физиотерапия.

**Key words:** chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome, complex therapy, cytokines, combination physiotherapy.

**Резюме:**

*Цель исследования:* оценить иммунокорригирующее действие комплексного лечения больных хроническим абактериальным простатитом (ХАП) с применением сочетанного воздействия магнитолазерной терапией (МЛТ) и красным светом.

*Материалы и методы.* В исследование включено 120 мужчин с диагнозом ХАП (III B) в стадии обострения. Пациенты были рандомизированы на 2 группы. Основную группу составили 60 пациентов, которые получали базисный комплекс лечения, включающий медикаментозную терапию, массаж предстательной железы (ПЖ), диетотерапию, лечебную гимнастику, а также сочетанное воздействие МЛТ и красным светом. Группу сравнения составили 60 пациентов получавших только базисное лечение. Оценку иммунокорригирующего действия проводимого лечения осуществляли в динамике до и сразу после терапии при помощи измерения концентрации секреторного иммуноглобулина А (sIg А) в секрете ПЖ, а также фактора некроза опухолей альфа (ФНО-α) и интерлейкина-1 бета (ИЛ-1β).

*Результаты и обсуждение.* В основной группе больных ХАП после лечения отмечалось увеличение концентрации sIgА в секрете ПЖ в 2,1 раза ( $p < 0,001$ ), уменьшение концентрации ФНО-α в 1,5 раза ( $p < 0,001$ ) и ИЛ-1β в – 1,9 ( $p < 0,001$ ) раза, что указывает на выраженное иммунокорригирующее действие проводимой терапии. В группе сравнения иммунокорригирующее действие от проведенного базисного лечения было менее выражено. Сравнительный анализ результатов исследования между основной группой больных ХАП и группой сравнения показал наличие статистически значимых различий по всем показателям местных гуморальных факторов иммунной системы непосредственно после лечения.

*Заключение.* Метод лечения больных ХАП с применением сочетанного воздействия МЛТ и красным светом обладает большим статистически значимым иммунокорригирующим действием в сравнении с базисным лечением.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Summary:**

**Immunocorrecting effect of combined use of magnetolaser therapy and red light in the complex treatment of patients with chronic nonbacterial prostatitis**

T.V. Kulishova, A.I. Neimark, A.A. Kryanga, A.V. Gazamatov

*Aim.* To evaluate the immunocorrecting effect of complex treatment of patients with chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome (CP/CPPS) with the use of combined exposure to magnetolaser therapy (MLT) and red light.

*Materials and methods.* The study included 120 men with a diagnosis of CP/CPPS (III B), in the acute stage. All patients were randomized into 2 groups. The main group consisted of 60 patients who received a basic treatment, including drug therapy, prostate massage, diet therapy, therapeutic exercises, as well as combined effects of MLT and red light. The comparison group consisted of 60 patients receiving only basic treatment. The immunocorrecting effect of the treatment was evaluated in the dynamics before and immediately after therapy by measuring the concentration of secretory immunoglobulin A (sIgA) in the prostate secretion, as well as tumor necrosis factor alpha (TNF-α) and interleukin-1 beta (IL-1β).

*Results and discussion.* In the main group of studied after treatment there was an increase in the concentration of sIgA in the secretion of prostate by 2,1 times ( $p < 0,001$ ), a decrease in the concentration of TNF-α by 1,5 times ( $p < 0,001$ ) and IL-1β by 1,9 times ( $p < 0,001$ ), which indicates a pronounced immunocorrecting effect of the therapy. In the comparison group, the immunocorrecting effect of the basic treatment was less pronounced. Comparative analysis of the results of the study between the main group and the comparison group showed the presence of statistically significant differences in all indicators of local humoral factors of the immune system immediately after treatment.

*Conclusion.* The method treatment of patients with CP/CPPS using combined use of MLT and red light has a great immunocorrecting effect in comparison with the basic treatment.

Authors declare lack of the possible conflicts of interests.

**ЛИТЕРАТУРА**

1. Кульчавеня Е.В., Холтобин Д.П., Шевченко С.Ю., Потапов В.В., Зулин В.В. Частота хронического простатита в структуре амбулаторного урологического приема. *Экспериментальная и клиническая урология* 2015;(1):16-18.
2. Кульчавеня Е.В., Бреусов А.А., Чередниченко А.Г., Стовбун С.В. Необходимость комплексного подхода к обследованию и лечению больных хроническим абактериальным простатитом. *Экспериментальная и клиническая урология* 2017;(3):84-89.
3. Тюзиков И.А., Иванов А.П. Абактериальный синдром хронической тазовой боли у мужчин как мультидисциплинарная проблема. *Фундаментальные исследования* 2012;(1):121-124.
4. Lai HH, North CS, Andriole GL, Sayuk GS, Hong BA. Polysymptomatic,

## ЛИТЕРАТУРА

- polysyndromic presentation of patients with urological chronic pelvic pain syndrome. *J Urol* 2012;187(6):2106-2112. doi: 10.1016/j.juro.2012.01.081.
5. Коган М.И., Кульчавеня Е.В., Каприн А.Д., Новиков А.И., Крупин В.Н., Ибишев Х.С., Родыгин Л.М., Киселев В.И., Друх В.М. Открытое рандомизированное сравнительное исследование эффективности терапии мужчин с хроническим простатитом категорий II и IIIA левифлоксацином и тамсулозином в комбинации с препаратом ИндигалПлюс. *Экспериментальная и клиническая урология* 2016;(3):72-78.
  6. Бойченко А.Н. Влияние различных методов лечения на показатели сывороточных иммуноглобулинов у больных хроническим простатитом. *Цитокины и воспаление* 2012;11(3):55.
  7. Шорманов И.С., Можаяев И.И., Соколова Х.А., Рыжков А.И., Шорманова Н.С. Взаимодействие системных и локальных нарушений гомеостаза при хроническом абактериальном простатите III-B категории (экспериментальное исследование). *Экспериментальная и клиническая урология* 2018;(1):20-27.
  8. Li SP, Meng SY, Li R. Clinical evaluation of four cytokines in serum and prostatic fluid in chronic abacterial prostatitis. *Zhonghua Nan Ke Xue* 2006;12(1):25-27.
  9. Nadler RB, Koch AE, Calhoun EA, Campbell PL, Pruden DL, Bennett CL, Yarnold PR, Schaeffer AJ. IL-1beta and TNF-alpha in prostatic secretions are indicators in the evaluation of men with chronic prostatitis. *J Urol* 2000;164(1):214-218.
  10. Kogan MI, Belousov II. Comparative, single-centre, randomized, placebo-controlled study of efficacy and safety of flupirtine and celecoxib in CPPS/CP IIIB. *Eur Urol Suppl* 2012;10(2):e45-e45a.
  11. Ткачук В.Н., Ткачук И.Н., Боровец С.Ю. Результаты 12-летнего исследования эффективности Витапроста у больных хроническим простатитом. *Урологические ведомости* 2016;6(4):5-9.
  12. Неймарк А.И., Неймарк Б.А., Ноздрачев Н.А. Применение препарата ИндигалПлюс у пациентов с хроническим простатитом. *Экспериментальная и клиническая урология* 2015;(4):72-74.
  13. Engeler (Chair) D, Baranowski AP, Borovicka J, Dinis-Oliveira P, Elneil S, Hughes J, Messelink (Vice-chair) EJ, Williams AC de C. Guidelines Associates: Cottrell A, Goonewardene S. EAU Guidelines on Chronic Pelvic Pain. Guidelines of the European Association of Urology. URL: <https://uroweb.org/wp-content/uploads/EAU-Guidelines-Chronic-Pelvic-Pain-2016-1.pdf>
  14. Маннапова Г.Ф., Дарий Е.В. Физические факторы в лечении хронического абактериального простатита (синдрома хронической тазовой боли). *Урология* 2012;(3):74-78.
  15. Руденко В.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.
  16. Колмацуй И.А., Левицкий Е.Ф. Оптимизация методов дифференцированного физиолечения у больных с ХП/СХТБ и методологические подходы к оценке его эффективности. *Экспериментальная и клиническая урология* 2014;(1):50-54.
  17. Неймарк А.И., Захарова М.П. Эффективность вибротермомангнитного воздействия в лечении нарушений гемодинамики мышц, поднимающих тазовое дно, у больных абактериальным простатитом. *Урология* 2013;(3):47-51.

## REFERENCES (1-3, 5-7, 11, 12, 14-17)

1. Kulchavenya E.V., Holtobin D.P., Shevchenko S.Yu., Potapov V.V., Zulin V.V. Chastota hronicheskogo prostatita v strukture ambulatornogo urologicheskogo priema. [The frequency of chronic prostatitis in the structure of outpatient urological reception]. *Eksperimentalnaya i klinicheskaya urologiya* 2015;(1):16-18. (In Russian)
2. Kulchavenya E.V., Breusov A.A., Cherednichenko A.G., Stovbun S.V. Neobhodimost kompleksnogo podhoda k obsledovaniyu i lecheniyu bolnyh hronicheskim abakterialnym prostatitom. [The need for an integrated approach to the examination and treatment of patients with chronic nonbacterial prostatitis]. *Eksperimentalnaya i klinicheskaya urologiya* 2017;(3):84-89. (In Russian)
3. Tyuzikov I.A., Ivanov A.P. Abakterialnyi sindrom hronicheskoy tazovoy boli u muzhchin kak multidistsiplinarnaya problema. [Nonbacterial chronic pelvic pain syndrome at men as multidisciplinary problem]. *Fundamentalnye issledovaniya* 2012;(1):121-124. (In Russian)
5. Kogan M.I., Kulchavenya E.V., Kaprin A.D., Novikov A.I., Krupin V.N., Ibishev H.S., Rodygin L.M., Kiselev V.I., Druh V.M. Otkrytoe randomizirovannoe sravnitelnoe issledovanie effektivnosti terapii muzhchin s hronicheskim prostatitom kategorii II i IIIA levofloksatsinom i tamsulozonom v kombinatsii s preparatom IndigalPlyus. [An open randomized comparative study of the effectiveness of therapy in men with chronic prostatitis categories II and IIIA by levofloxacin and tamsulosin in combination with the drug IndigalPlyus]. *Eksperimentalnaya i klinicheskaya urologiya* 2016;(3):72-78. (In Russian)
6. Boichenko A.N. Vliyaniye razlichnykh metodov lecheniya na pokazately svyototochnykh immunoglobulinov u bolnyh hronicheskim prostatitom. [The influence of different methods of treatment on serum immunoglobulin parameters in patients with chronic prostatitis]. *Tsitokiny i vospalenie* 2012;11(3):55. (In Russian)
7. Shormanov I.S., Mozhaev I.I., Sokolova H.A., Ryzhkov A.I., Shormanova N.S. Vzaimodeystvie sistemnykh i lokalnykh narushenii gomeostaza pri hronicheskome abakterialnom prostatite III-B kategorii (eksperimentalnoe issledovanie). [Interaction of systemic and local disorders of homeostasis in chronic nonbacterial prostatitis category III-B (experimental study)]. *Eksperimentalnaya i klinicheskaya urologiya* 2018;(1):20-27. (In Russian)
11. Tkachuk V.N., Tkachuk I.N., Borovets S.Yu. Rezultaty 12-letnego issledovaniya effektivnosti Vitaprosta u bolnyh hronicheskim prostatitom. [The results of 12-year study of the efficacy of Vitaprost in patients with chronic prostatitis]. *Urologicheskie vedomosti* 2016;6(4):5-9. (In Russian)
12. Neimark A.I., Neimark B.A., Nozdrachev N.A. Primeneniye preparata Indigalplyus u patsientov s hronicheskim prostatitom. [The use of the drug Indigalplyus in patients with chronic prostatitis]. *Eksperimentalnaya i klinicheskaya urologiya* 2015;(4):72-74. (In Russian)
14. Mannapova G.F., Darii E.V. Fizicheskie faktory v lechenii hronicheskogo abakterialnogo prostatita (sindroma hronicheskoi tazovoi boli). [Physical factors in the treatment of chronic nonbacterial prostatitis (chronic pelvic pain syndrome)]. *Urologiya* 2012;(3):74-78. (In Russian)
15. Rudenko V.I., Rapoport L.M., Gazimiev M.A., Demidko Yu.L., Baidualiev A.M. Pervyi opyt primeneniya udarno-volnovoi terapii u muzhchin s sindromom hronicheskoi tazovoi boli. [Initial experience with shock wave therapy in men with chronic pelvic pain syndrome]. *Urologiya* 2015;(6):26-29. (In Russian)
16. Kolmatsui I.A., Levitskii E.F. Optimizatsiya metodov differentsirovannogo fizioleneniya u bolnyh s HP/SHTB i metodologicheskie podhody k otsenke ego effektivnosti. [Optimization methods for a differentiated physiotherapy treatment in patients with CP/CPPS and methodological approaches to the evaluation of its effectiveness]. *Eksperimentalnaya i klinicheskaya urologiya* 2014;(1):50-54. (In Russian)
17. Neimark A.I., Zakharova M.P. Effektivnost vibratermomagnitnogo vozdeystviya v lechenii narushenii gemodinamiki myshts, podnimayushchih tazovoe dno, u bolnyh abakterialnym prostatitom. [Efficiency of vibrothermomagnetic effects in the treatment of hemodynamic disorders of pelvic floor muscles of in patients with abacterial prostatitis]. *Urologiya* 2013;(3):47-51. (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



# Оценка риска патозооспермии у мужчин при измерении эндокринных дизрапторов – бисфенола А и триклозана в семенной жидкости методом газовой хроматографии с масс-спектрометрией

**С.В. Чигринец, Г.В. Брюхин**

*Кафедра гистологии, эмбриологии и цитологии Южно-Уральского государственного медицинского университета Минздрава России, Челябинск*

## Сведения об авторах:

Чигринец С.В. – очный аспирант кафедры гистологии, эмбриологии и цитологии Южно-Уральского государственного медицинского университета Минздрава России, г. Челябинск.  
e-mail: chigrinstas@gmail.com.

Chigrinets S.V. – Full-time graduate student of the Department of histology, embryology and cytology, South Ural State Medical University, Ministry of Health of Russia, Chelyabinsk.  
e-mail: chigrinstas@gmail.com.

Брюхин Г.В. – д.м.н., проф., заведующий кафедрой гистологии, эмбриологии и цитологии Южно-Уральского государственного медицинского университета Минздрава России, г. Челябинск.  
Bryukhin G.V. – Dr. Sc., professor, Head of the Department of histology, embryology and cytology of the South Ural State Medical University of the Ministry of Health of Russia, Chelyabinsk.

**Н**арушение репродуктивного здоровья мужчин – одна из актуальных проблем медицины во всем мире. Известно, что на долю мужского фактора приходится не менее 50% всех случаев бесплодия в паре, при которых нередко обнаруживают патозооспермию – нарушение качества эякулята. Мужское бесплодие с неизвестной причиной (идиопатическое) широко распространено и, по разным авторам, составляет 30-40% среди всех причин мужской инферильности. Это вызвано несколькими факторами, включая активные формы кислорода (ROS), генетический, эпигенетический фактор, а также токсический фактор – эндокринные дизрапторы (EDs) [1].

В 1993 году впервые в науку введен термин «эндокринные дизрапторы» (эндокринные дизрегуляторы, гормоноподобные ксенобиотики), к которым отнесены химические соединения, способные нарушать функцию эндокринной системы [2]. На сегодняшний день значение эндокринных дизрапторов в регуляции деятельности систем жизнеобеспечения остается до конца неизученным.

Наиболее известные эндокринные дизрапторы: диоксины, полихлорированные бифенилы, полибромированные дифениловые эфиры, пластификаторы – фталаты, а также фенольные соединения: бисфенол А (BPA), триклозан (TCS), 4-нонилфенол (4-NP) и др. [3-6].

BPA и TCS – нестойкие фенольные соединения, которые широко используются человеком в повседневной жизни – в быту, медицине (лабораторной диагностике) и обнаруживаются в образцах мочи в 100% и 93%, соответственно [7].

Биомониторинг BPA и TCS осуществляют, главным образом, по образцам мочи, крови и материнского молока [8,9]. Вместе с тем, уровень этих соединений в других тканях организма и эффект их воздействия остается малоизученным. Так T. Geens и соавт. показали, что BPA и TCS не одинаково накапливаются в тканях организма человека и поэтому мониторинг этих соединений в образцах мочи не отражает их истинного влияния на репродуктивные органы и репродуктивное здоровье в целом [4].

Методы обнаружения эндокринных дизрапторов в семенной жидкости предложены для фталатов C.F. Wang и соавт, тяжелых ме-

таллов W. Guzikowski и соавт и бисфенола А – J. Vitku и соавт [10-12]. Вместе с тем исследований по определению триклозана в семенной жидкости в доступной литературе нам встретить не удалось. Кроме того, не определена точка cut-off для BPA и TCS в семенной жидкости для оценки риска субфертильности/инфертильности у мужчин.

Цель настоящего исследования – определение точки cut-off для BPA и TCS в семенной жидкости методом газовой хроматографии с масс-спектрометрией (GC-MS) для оценки риска патозооспермии (субфертильности/инфертильности) у мужчин репродуктивного возраста.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследован 41 образец эякулята мужчин, обратившихся в клинику по лечению бесплодия в 2017-2018 гг. для спермиологического анализа в связи с бесплодием в браке, невынашиванием беременности партнершей, а также планированием беременности или донорством спермы. Спермиологическое исследование проводили согласно

рекомендациям Всероссийской организации здравоохранения (ВОЗ) [13]. После оценки качества 41 образец эякулята мужчины были разделены на две группы: 1 группа – пациенты с нормозооспермией, 2 группа – с патозооспермией. Заключение по спермограмме были основаны на критериях, изложенных в рекомендациях ВОЗ (2010): олигоспермия – объем эякулята < 1,5 мл; астенозооспермия – доля прогрессивно подвижных сперматозоидов в эякуляте < 32%; тератозооспермия – доля морфологически нормальных сперматозоидов < 4%; олигозооспермия – общее число сперматозоидов в эякуляте < 39 млн. и/или концентрация сперматозоидов < 15 млн/мл. В группу исследования были включены пациенты с идиопатической формой бесплодия и патозооспермией, группа контроля – пациенты с нормозооспермией, планирующие беременность в супружеской паре, а также доноры спермы. Мужчины, употребляющие не более 600 мл пива или 280 мл вина или 80 мл крепких спиртных напитков в сутки, отнесены к группе «непьющих» мужчин.

EDs в семенной жидкости измеряли методом газовой хроматографии с масс-спектрометрией. Обязательное условие для всех пациентов, обратившихся в клинику с целью обследования и наблюдения, – подписание информированного согласия.

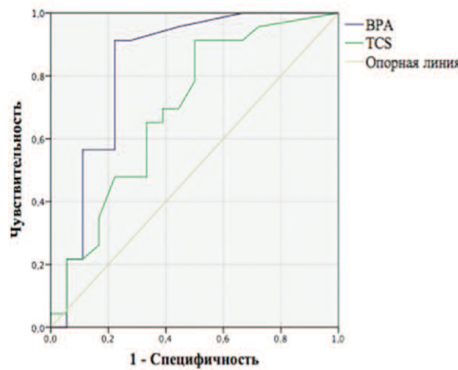
Полученные данные подвергнуты статистической обработке при помощи программы IBM SPSS Statistics v.21. В работе применен ROC-анализ; различия между группами считали статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

## РЕЗУЛЬТАТЫ

В 100% образцов эякулята обнаружен ВРА со срединной концентрацией 0,12 (0,05-0,30) нг/мл. TCS обнаружен в 85,4% образцов эякулята со срединной концентрацией

0,16 (0,08-0,23) нг/мл. Средний возраст всех пациентов составил 31,0±0,5 лет, средний индекс массы тела (ИМТ) – 25,4±0,5 кг/м<sup>2</sup>, 42% мужчин имели избыточную массу тела (ИМТ 25-30 кг/м<sup>2</sup>), 11% – ожирение I степени (ИМТ>30 кг/м<sup>2</sup>).

Группа контроля составила 44% образцов эякулята (n=18). Группа исследования составила 56% образцов (n=23), из них тератозооспермия – 24% (n=10), астенотератозооспермия – 15% (n=6), олиготератозооспермия – 7% (n=3), астенозооспермия – 5% (n=2) и олигоастенотератозооспермия (ОАТ синдром) – 5% (n=2). Группы были сопоставимы по возрасту, периоду воздержания, ИМТ, курению и приему алкоголя. Данные представлены в таблице 1.



ВРА: AUC=0,832±0,073 (при 95% ДИ от 0,689 до 0,975);  $p < 0,001$   
TCS: AUC=0,701±0,086 (при 95% ДИ от 0,531 до 0,863);  $p = 0,033$

Рис. 1. Анализ ROC- кривых: концентрация ВРА и TCS в семенной жидкости (нг/мл) и риск патозооспермии у мужчин

При этом частота патозооспермии среди курящих и употребляющих алкоголь составила 53,8% и 55,6%, соответственно; среди некурящих и не употребляющих алкоголь – 56,0% и 55,6%, соответственно.

С помощью анализа ROC-кривых установлено, что площадь под ROC-кривой, соответствующей взаимосвязи прогноза патозооспермии и концентрации TCS и ВРА в семенной жидкости, составляет 0,701±0,086 с 95% ДИ 0,531-0,863 и 0,832±0,073 с 95% ДИ 0,689-0,975, соответственно (рис. 1). Полученная модель статистически значима для триклозана ( $p=0,033$ ) и бисфенола А ( $p < 0,001$ ).

Пороговое значение концентрации TCS и ВРА в точке cut-off – 0,150 и 0,103 нг/мл, соответственно. Это означает, что если концентрация TCS и ВРА в семенной жидкости окажется равной или превышающей данное значение, то прогнозируется высокий риск патозооспермии. Чувствительность и специфичность метода для триклозана составила 71,2% и 66,7%, соответственно, бисфенола А – 91% и 78%, соответственно.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Полученные результаты (риск патозооспермии в зависимости

Таблица 1. Сопоставление групп по возрасту, периоду воздержания, индексу массы тела, курению и употреблению алкоголя

| Параметр                  | 1 группа (n=18)<br>нормозооспермия | 2 группа (n=23)<br>патозооспермия | p     |
|---------------------------|------------------------------------|-----------------------------------|-------|
|                           | Me (Q1-Q3)                         | Me (Q1-Q3)                        |       |
| Возраст, лет              | 31,5 (29,0-33,8)                   | 29,5 (28,0-33,5)                  | 0,369 |
| Период воздержания, сутки | 3,0 (3,0-4,0)                      | 4,0 (3,0-4,0)                     | 0,078 |
| ИМТ, кг/м <sup>2</sup>    | 25,1 (22,3-26,8)                   | 25,5 (24,2-26,8)                  | 0,356 |
| Курение                   | некурящие                          | 11 (44,0%)                        | 0,901 |
|                           | курящие                            | 6 (46,2%)                         |       |
| Алкоголь                  | непьющие                           | 8 (44,4%)                         | 1,0   |
|                           | пьющие                             | 8 (44,4%)                         |       |

\* – связь статистически значимая при  $p < 0,05$

от концентрации ВРА и ТКС) статистически значимы и убедительно доказывают влияние данных эндокринных дизрапторов (бисфенола А и триклозана) на качество эякулята. В дальнейшем их можно рассматривать как этиологический фактор,

приводящий к ухудшению репродуктивного здоровья мужчин (субфертильности/инфертильности). Полученные результаты – точка cut-off для ТКС и ВРА в семенной жидкости – могут быть применены в клинической практике для прогно-

зирования риска патозооспермии и проведения лечебно-профилактических мероприятий, направленных на снижение концентрации эндокринных дизрапторов (бисфенола А и триклозана) в семенной жидкости. ■

**Ключевые слова:** мужское бесплодие, качество эякулята, эндокринный дизраптор, бисфенол А, триклозан.

**Key words:** male infertility, semen quality, endocrine disruptor, bisphenol A, triclosan.

#### Резюме:

Установлена точка cut-off триклозана (ТКС) и бисфенола А (ВРА) в семенной жидкости 0,150 и 0,103 нг/мл, соответственно с целью прогнозирования риска патозооспермии. Полученная точка cut-off для ТКС и ВРА в семенной жидкости позволит в клинической практике интерпретировать полученные результаты для прогнозирования риска патозооспермии и проведения лечебно-профилактических мероприятий, направленных на снижение концентрации данных эндокринных дизрапторов в семенной жидкости.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

#### Summary:

**Pathozoospermia risk assessment at men in measurement of endocrine disruptors – bisphenol A and triclosan in semen by gas chromatography/mass spectrometry**

S.V. Chigrinets, G.V. Bryukhin

The point of cut-off of a semen triclosan and bisphenol A is 0,150 and 0,103 of ng/ml respectively is established to predict the risk of a patozoospermia. The received cut-off point for triclosan and bisphenol A on human semen can be used in clinical practice to predict the risk of a patozoospermia and to start the treatment and preventive measures directed to decrease of concentration of these EDs in semen.

Authors declare lack of the possible conflicts of interests.

## ЛИТЕРАТУРА

- Nieschlag E, Behre HM, Nieschlag S. *Andrology: male reproductive health and dysfunction*. 3rd Edition Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2010, 629 p. doi: 10.1007/978-3-540-78355-8
- Colborn T, vom Saal FS, Soto AM. Developmental effects of endocrine-disrupting chemicals in wildlife and humans. *Environ Health Perspect* 1993;101(5):378–384. doi: 10.1289/ehp.93101378
- Chen M, Tang R, Fu G, Xu B, Zhu P, Qiao S, et al. Association of exposure to phenols and idiopathic male infertility. *J Hazard Mater* 2013;250-251:115-121. doi:10.1016/j.jhazmat.2013.01.061
- Geens T, Neels H, Covaci A. Distribution of bisphenol-A, triclosan and n-nonylphenol in human adipose tissue, liver and brain. *Chemosphere* 2012; 87(7):796-802. doi:10.1016/j.chemosphere.2012.01.002
- Den Hond E, Tournaye H, De Sutter P, Ombelet W, Baeyens W, Covaci A, et al. Human exposure to endocrine disrupting chemicals and fertility: A case-control study in male subfertility patients. *Environ Int* 2015; 84:154-160. doi:10.1016/j.envint.2015.07.017
- Pirard C, Sagot C, Deville M, Dubois N, Charlier C. Urinary levels of bisphenol A, triclosan and 4-nonylphenol in a general Belgian population. *Environment International* 2012;48:78-83. doi:10.1016/j.envint.2012.07.003
- Li X, Ying GG, Zhao JL, Chen ZF, Lai HJ, Su HC. 4-Nonylphenol, bisphenol-A and triclosan levels in human urine of children and students in China, and the effects of drinking these bottled materials on the levels. *Environ Int* 2013;Feb;52:81-86. doi:10.1016/j.envint.2011.03.026
- Allmyr M, Adolfsson-Erici M, McLachlan MS, Sandborgh-Englund G. Triclosan in plasma and milk from Swedish nursing mothers and their exposure via personal care products. *Sci Total Environ* 2006;372(1):87-93. doi:10.1016/j.scitotenv.2006.08.007
- Calafat AM, Ye X, Wong LY, Reidy JA, Needham LL. Urinary concentrations of triclosan in the U.S. population: 2003–2004. *Environ Health Perspect* 2008;116 (3):303-307. doi:10.1289/ehp.10768
- Wang CF, Tian Y. Reproductive endocrine-disrupting effects of triclosan: Population exposure, present evidence and potential mechanisms. *Environ Pollut* 2015;Nov; 206:195-201. doi:10.1016/j.envpol.2015.07.001
- Guzikowski W, Szyrkowska MI, Motak-Pochrzest H, Pawlaczyk A, Sypniewski S. Trace elements in seminal plasma of men from infertile couples. *Arch Med Sci* 2015;11(3):591–598. doi: 10.5114/aoms.2015.52363
- Vitku J, Heracek J, Sosvorova L, Hampl R, Chlupacova T, Hill M, et al. Associations of bisphenol A and polychlorinated biphenyls with spermatogenesis and steroidogenesis in two biological fluids from men attending an infertility clinic. *Environ Int* 2016;89-90:166-173. doi:10.1016/j.envint.2016.01.021
- WHO laboratory manual for the examination and processing of human semen. Fifth edition. World Health Organization, Department of Reproductive Health and Research. 2010;287 p





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., Мадькин Ю.Ю., Красняк С.С.

Экспериментальная и клиническая урология. 2018. №1. Опыт применения комплексного препарата «Мираксант» у мужчин с идиопатическим бесплодием в условиях реальной клинической практики.



Свидетельство о государственной регистрации № RU.77.99.11.003.E.001874.05.18 от 04.05.2018

БАД НЕ ЯВЛЯЕТСЯ ЛЕКАРСТВЕННЫМ СРЕДСТВОМ

# Клинико-морфологические параллели при хроническом бактериальном простатите

**В.Н. Крупин, А.В. Крупин, А.Н. Белова**

ФГБОУ ВО ПИМУ Минздрава России, г. Нижний Новгород

## Сведения об авторах:

Крупин В.Н. – д.м.н., профессор, заведующий кафедрой урологии им. Е.В.Шахова ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава РФ, Нижний Новгород, e-mail: vn.krupin@mail.ru

Krupin V.N. – Dr. Sc., professor, Head of the urology department of E.V. Shakhova Privolzhskiy research medical university of Ministry of health of Russian Federation, Nizhny Novgorod, e-mail: vn.krupin@mail.ru

Крупин А.В. – ассистент кафедры урологии им. Е.В.Шахова ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава РФ, Нижний Новгород, e-mail: alval.krupin@gmail.com

Krupin A.V. – assistant urology department of E.V. Shakhova Privolzhskiy research medical university of Ministry of health of Russian Federation, Nizhny Novgorod, e-mail: alval.krupin@gmail.com

Белова А.Н. – д.м.н., профессор, заведующая отделом функциональной диагностики ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава РФ, Нижний Новгород anbelova@mail.ru

Belova A.N. – Dr. Sc., professor, head of the functional diagnostics department of E.V. Shakhova Privolzhskiy research medical university of Ministry of health of Russian Federation, Nizhny Novgorod, e-mail: anbelova@mail.ru

**К**линическая картина хронического простатита (ХП) не зависит от его категории и характеризуется наличием таких симптомов, как боль, дизурия и сексуальная дисфункция. Хотя имеется диаметрально противоположное мнение, согласно которому клиническая картина заболевания определяется классификационной категорией простатита, большинство авторов считают клиническую картину одинаковой [1-4]. Основным и ведущим симптомом хронического простатита является боль, характер которой может быть весьма разнообразным [5].

Поскольку хронический простатит «...это воспаление ткани предстательной железы (ПЖ), в том числе неинфекционного генеза» [6], то эффективность противовоспалительного лечения хронического простатита оценивается по изменению интенсивности болевого симптома. Однако отсутствие болевых рецепторов в ткани ПЖ не позволяет объяснить наличие основного симптома хронического простатита (боль) воспалительны-

ми изменениями в ПЖ. Тем более что ни биопсия ПЖ, ни селективная эмболизация ее артерий не сопровождаются болью у большинства пациентов [7].

*Цель исследования.* Изучить интенсивность болевого симптома и оценить связь выраженности боли с характером воспалительных изменений в ткани предстательной железы у пациентов с хроническим бактериальным простатитом (ХПБ).

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследовании приняли участие 345 больных хроническим бактериальным простатитом, прошедших лечение в клинике урологии Приволжского исследовательского медицинского университета в 1990–2016 годах. Возраст пациентов был в диапазоне 24–52 (34±0,4) лет. Длительность заболевания к моменту обращения к урологу варьировала от 6 месяцев до 13 лет. У всех обследованных больных клинические проявления болезни были представлены классической триадой, характерной для хронического простатита:

боль, нарушения мочеиспускания и копулятивная дисфункция. Болевая симптоматика являлась ведущей и присутствовала у 299 (86,6%) человек. Оценка интенсивности боли и неприятных болевых ощущений у этих пациентов была изучена с помощью визуальной аналоговой шкалы (ВАШ). Данный метод позволяет определить реальную интенсивность болей и проведенные рядом авторов исследования выявили хорошую корреляцию между данными ВАШ и другими методами измерения интенсивности болей [8,9]. Кроме того, достоверность ВАШ оценивалась с помощью методов повторного тестирования и признана наиболее удобным и объективным методом оценки интенсивности боли в клинических исследованиях и практическом применении [10].

Проведена оценка гистологических изменений в ткани ПЖ у 67 пациентов с ХПБ и исследована корреляционная зависимость выраженности болевого симптома от воспалительных изменений секрета ПЖ и морфологических изменений ее ткани.

**РЕЗУЛЬТАТЫ**

У всех пациентов боль носила хронический характер с обострениями до двух раз в течение года, как правило, в осенне-зимний период. У пациентов с хроническим бактериальным простатитом боли имели различную локализацию, характер проявления и степень интенсивности (табл. 1). Боль у 259 (86,6%) больных проявлялась чувством тяжести в промежности, неприятными ощущениями в заднем проходе, зудом и жжением в мочеиспускательном канале. Боль при эякуляции имела место у 81 (27,2%) больного, а боль во время эрекции отмечали 54 (18,1%) пациента. У 216 (72,2%) человек боли были ноющего характера, усиливающиеся при длительном пребывании в положении сидя (езда в автомобиле, сидячая работа и т.д.) или, наоборот, при длительном пребывании стоя. При воздержании от половых актов или преднамеренном пролонгировании их усиление дискомфорта отмечали 73 (24,4%) человека. Боли возникали спустя несколько минут после полового акта у 53 (17,7%) человек и продолжались 2-3 часа.

Интенсивность боли, определяемая по визуальной аналоговой

шкале, в общей массе больных оценивалась в диапазоне от 10 до 60 мм (1-6 баллов). При этом в 177 (59,2%) случаях интенсивность боли не превышала 15 мм, в 89 (29,8%) случаях – 16-45 мм и у 33 (11,0%) человек интенсивность боли оценивалась в пределах 46-60 мм (рис. 1).

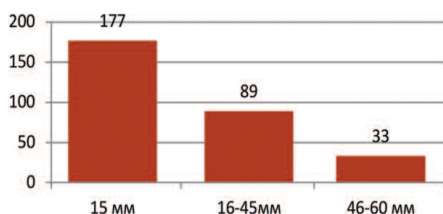


Рис. 1. Количество больных с различной интенсивностью болей при ХБП по данным ВАШ

С целью оценки влияния повреждения ткани ПЖ на возникновение и интенсивность болевого симптома дополнительно анкетирование по ВАШ проведено 156 мужчинам в возрасте от 46 до 71 года при различных повреждениях ПЖ. Больным 1-ой группы (81 человек) проведена трансректальная мультифокальная биопсия ПЖ в связи с подозрением на рак ПЖ, пациентам 2-ой группы (32 человека) выполнена трансуретральная резекция ПЖ по поводу доброкачественной гиперплазии предстательной железы и 3-я группа

(43 человека) включала больных с раком ПЖ T<sub>3-4</sub> N<sub>0</sub>M<sub>0</sub>.

По результатам анкетирования боли в послеоперационном периоде, не требующие назначения анальгетиков, отметили 4 (4,9 %) пациента 1-й группы и 2 (6,2 %) больных 2-й группы. Интенсивность болей по ВАШ у этих пациентов не превышала 10 мм. У больных 3-й группы наличие болей в промежности отмечал один (2,3%) пациент, у которого при дополнительном обследовании выявлено прорастание опухоли ПЖ в прямую кишку, в связи с чем пациент был исключен из исследования. Таким образом, у больных с грубыми повреждениями ткани ПЖ в подавляющей массе случаев болевых признаков не отмечено, а в тех случаях, когда они имели место, их интенсивность не превышала 10 мм, что значительно отличалось от интенсивности боли, которую отмечали больные ХБП.

67 больных (43 пациента 1-ой и 24 пациента 2-ой группы) длительно наблюдались по поводу хронического бактериального простатита, по этой причине у них проведена оценка характера гистологических изменений в ткани ПЖ. Морфологическое исследование ткани ПЖ у всех 67 пациентов включало поиск не только злокачественного ее перерождения, но и оценку характера воспалительных изменений в доли. При этом гистологическое исследование ткани ПЖ проводилось с морфометрическим анализом произвольно взятых 50 полей зрения при увеличении микроскопа 300х.

У всех больных в полученной ткани ПЖ присутствовали признаки воспаления от легкой степени выраженности до развития фиброза. Воспалительные изменения выявлены во всех случаях, при этом установлено, что в ПЖ преобладает лимфогистиоцитарная инфильтрация стромы железы, разрастание грануляционной и

**Таблица 1. Локализация болевого синдрома у больных ХБП (n = 299)**

| Локализация болей                      | Абсолютное значение | %    |
|--|---------------------|------|
| Над лоном                              | 171                 | 57,2 |
| В промежности                          | 253                 | 84,6 |
| В области крестца                      | 98                  | 32,8 |
| В половом члене                        | 76                  | 25,4 |
| В области мошонки                      | 81                  | 27,1 |
| В нижней части спины                   | 143                 | 47,8 |
| В паховой области                      | 185                 | 61,9 |
| В уретре                               | 109                 | 36,4 |
| В области внутренней поверхности бедер | 39                  | 13,0 |
| Анальные боли                          | 87                  | 29,1 |



рубцовой ткани. Атрофия желез сочетается с пролиферацией и метаплазией эпителия протоков, с образованием кривозных и папиллярных структур.

Оценка характера и выраженности воспалительных изменений выполнялась согласно классификации the North American Chronic Prostatitis Collaborative Research Network и the International Prostatitis Collaborative Network [11]:

- легкая степень – единичные воспалительные клетки, разделенные отчетливыми промежуточными зонами (<100 кл./мм<sup>2</sup>);
- умеренная степень – сливающиеся поля воспалительных клеток без тканевой деструкции и/или лимфоидной узелковой/фолликулярной формации (100-500 кл./мм<sup>2</sup>);
- выраженная степень – сливающиеся поля воспалительных клеток с тканевой деструкцией и/или лимфоидной узелковой/фолликулярной формацией (> 500 кл./мм<sup>2</sup>).

Если в препарате присутствовали очаги с различной степенью воспаления, то учитывалась доминирующая и наиболее тяжелая. Воспалительные изменения легкой степени отмечены у 18 (26,9%) человек, умеренной степени – у 33 (49,2%) пациентов и воспалительные изменения выраженной степени выявлены у 16 (23,9%) человек.

Необходимо отметить, что в 49 (73,1%) случаях выраженность морфологических изменений ткани ПЖ в различных ее долях была различной, вплоть до развития выраженного фиброза в одной доле и наличия легкой степени воспаления в другой.

Степень развития фиброза и его выраженность оценивали по классификации, разработанной в нашей клинике, поскольку работ, представляющих другие классификации степени развития фиброза и его выраженности, в литературных источниках мы не нашли [12]. В основу классификации положена характеристика толщины стромальных перегородок между ацинусами желез ПЖ. Согласно этой классификации выделено три степени фиброза:

- фиброз легкой степени (увеличение толщины стромальных перегородок до 1,5-2,0 мм в 2-4 полях зрения из 10);
- умеренный фиброз (толщина стромальных перегородок увеличена до 1,5 мм более чем в 4 полях зрения, либо резкое утолщение более 2,5 мм в единичных полях зрения (1-2);
- выраженный фиброз (стромальные перегородки до 2,5 мм и более в 7-10 полях зрения).

При анализе морфологических изменений в ткани ПЖ у больных хроническим бактериальным простатитом фиброз различной степени выраженности был отмечен у 67 человек, при этом у 48 больных выявлялся фиброз легкой степени, у 12 пациентов – умеренный фиброз и у 7 – выраженный фиброз.

Исследование соотношения показателей нейтрофильных лейкоцитов к круглым клеткам, являющееся отражением обострения воспалительного процесса в ПЖ, позволило выявить количество больных с обострением хронического воспаления в ткани ПЖ. В

подавляющем большинстве случаев (51 пациент) признаков обострения воспаления выявлено не было. В воспалительных инфильтратах у этих пациентов на один нейтрофильный лейкоцит приходилось 39,7±4,0 клеток лимфоноцитарного ряда. У остальных 16 пациентов имело место обострение хронического воспалительного процесса. В ткани ПЖ у этих пациентов на один нейтрофильный лейкоцит приходилось 0,5±0,1 клеток лимфо-моноцитарного ряда.

Проведены исследования корреляционной зависимости выраженности болевого симптома, как основного симптома, описываемого в клинике хронического простатита, от воспалительных изменений секрета предстательной железы и морфологических изменений ее ткани, полученной при биопсии или трансуретральной резекции. Для этого подвергнуты анализу данные 76 больных хроническим бактериальным простатитом, у 46 из которых ткань предстательной железы исследована гистологически. Интенсивность болевого симптома оценивали в баллах на основании визуальной аналоговой шкалы боли (ВАШ). Выраженность воспалительных изменений в секрете эякулята также оценивалась в баллах: 1 балл – количество лейкоцитарных клеток (ЛК) от 10 до 20; 2 балла – количество ЛК от 30 до 40; 3 балла – количество ЛК более 40. Характер гистологических изменений ткани ПЖ оценивали согласно классификациям воспалительной инфильтрации и классификации фиброза ткани ПЖ [11,12].

Для анализа связи порядковых признаков использована гамма-корреляция, поскольку в данных имеется много совпадающих значений.

Статистически значимые корреляционные связи установлены только между двумя парами признаков (табл. 2):

**Таблица 2. Корреляционная зависимость некоторых показателей при ХБП**

| Показатель  | Кол-во чел. | Коэффициент корреляции Гамма | Z        | P-уровень     | 95% доверительный интервал |
|-------------|-------------|------------------------------|----------|---------------|----------------------------|
| ВАШ & ЛК    | 76          | -0,7129                      | -5,84663 | 0,00000000502 | (-0,81; -0,58)             |
| Инфил. & ЛК | 46          | -0,5256                      | -2,80391 | 0,005049      | (-0,71; -0,27)             |

Отмечена обратная зависимость между интенсивностью боли по визуальной аналоговой шкале и количеством лейкоцитов, определяемых в анализе секрета ПЖ (коэффициент корреляции  $-0,7129$ ), что подтверждает отсутствие влияния воспаления в ПЖ на возникновение боли.

В то же время выявлена обратная корреляционная зависимость между количеством лейкоцитов в секрете предстательной железы и воспалительной инфильтрацией ткани ПЖ (коэффициент корреляции  $-0,5256$ ).

Не выявлено корреляции между характером и выраженностью воспаления в ткани ПЖ и интенсивностью боли у больных хроническим простатитом.

## ВЫВОДЫ

1. Отсутствие какой-либо взаимосвязи между болевыми проявлениями у больных хроническим бактериальным простатитом и морфологическими изменениями воспалительного характера в ткани предстательной железы указывает на отсутствие участия воспаления ПЖ в форми-

ровании симптомов, описываемых в клинике хронического простатита.

2. Наличие обратной корреляции между количеством лейкоцитов в секрете предстательной железы и лейкоцитарной инфильтрацией в ткани ПЖ ставит под сомнение диагностическую ценность исследования секрета ПЖ для оценки наличия воспаления в ПЖ.

3. Повреждение ткани предстательной железы (ТУР, мультифокальная игольчатая биопсия ПЖ и локализованный рак ПЖ) не сопровождается появлением болевого симптома. ■

**Ключевые слова:** хронический бактериальный простатит, боль, повреждение ткани предстательной железы.

**Key words:** chronic bacterial prostatitis, pain, prostate tissue damage.

### Резюме:

*Введение.* Все категории хронического простатита имеют одинаковую клиническую картину, основным симптомом которой является боль. До последнего времени считалось, что болевая симптоматика при хроническом простатите обусловлена воспалительным процессом в ткани предстательной железы (ПЖ), однако отсутствие клинического эффекта от проводимого противовоспалительного лечения ставит под сомнение участие воспаления ткани ПЖ в происхождении боли.

*Цель:* изучить интенсивность болевого симптома при хроническом бактериальном простатите и оценить связь выраженности боли с характером воспалительных изменений в ткани ПЖ у пациентов с хроническим бактериальным простатитом.

*Материалы и методы:* Проведено исследование у 345 больных хроническим бактериальным простатитом (ХБП), оценка интенсивности боли и неприятных болевых ощущений у этих пациентов была изучена с помощью визуальной аналоговой шкалы. Также была проведена оценка гистологических изменений в ткани ПЖ у 67 пациентов с ХБП и исследована корреляционная зависимость выраженности болевого симптома от воспалительных изменений секрета ПЖ и морфологических изменений ее ткани.

*Выводы.* Не выявлено связи между болевыми проявлениями заболевания и повреждением ткани ПЖ. Сделан вывод об отсутствии участия воспаления предстательной железы в формировании симптомов, описываемых в клинике

### Summary:

#### Clinical and morphological parallels in chronic bacterial prostatitis

V.N. Krupin., A.V. Krupin, A.N. Belova

*Introduction.* All categories of chronic prostatitis have the same clinical picture, where pain is the main symptom. It is still believed that painful symptoms of chronic prostatitis are due to the prostate inflammation, but the lack of clinical effect of anti-inflammatory treatment leaves in serious doubt about the involvement of prostate inflammation in the pathogenesis.

*The aim of our work* was to study the pain intensity in chronic bacterial prostatitis (CBP) and assess the relationship between the pain severity and the nature of inflammatory changes in prostate tissue in patients with chronic bacterial prostatitis.

*Materials and methods:* The prospective study comprised 345 patients with chronic bacterial prostatitis, the assessment of the pain intensity and the intensity of pain unpleasantness in these patients was studied using a visual analogue scale. Histological changes in the prostate tissue in 67 patients with CBP were also assessed, and the correlation between the pain severity and inflammatory changes in pancreatic secretions, as well as the morphological changes in its tissue was analyzed.

*Conclusions.* No correlation of pain with the prostate tissue damage was found. It was concluded that the prostate does not participate in the formation of symptoms described in the clinic of

хронического бактериального простатита. Отсутствие какой-либо взаимосвязи между болевыми проявлениями у больных хроническим бактериальным простатитом и морфологическими изменениями воспалительного характера в ткани предстательной железы указывает на отсутствие участия воспаления ПЖ в формировании симптомов, описываемых в клинике хронического простатита. Наличие обратной корреляции между количеством лейкоцитов в секрете предстательной железы и лейкоцитарной инфильтрацией в ткани ПЖ ставит под сомнение диагностическую ценность исследования секрета предстательной железы для оценки наличия воспаления в ПЖ.

*Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.*

chronic bacterial prostatitis. The lack of any relationship between pain manifestations in patients with chronic bacterial prostatitis and morphological changes of inflammatory nature in the prostate tissue indicates the absence of the involvement of prostate inflammation in the formation of symptoms described in the clinic of chronic prostatitis. The inverse correlation between the number of leukocytes in the secret of the prostate and leukocyte infiltration in the prostate tissue leaves in serious doubts about the diagnostic value of the prostate secretion analysis to assess the presence of inflammation in the prostate.

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

## ЛИТЕРАТУРА

1. Кузнецкий Ю.Я. Клиническая картина. В кн.: Простатит [под ред. П.А. Щеплева]. М.: МЕДпресс-информ, 2007. С.108-113.
2. Тиктинский О.Л. Воспалительные заболевания мочеиспускательного канала, предстательной железы, семенных пузырьков и семенного бугорка. В кн.: Руководство по андрологии [под ред. О.Л.Тиктинского]. Л.: Медицина, 1990. С. 51-97.
3. Osborn DE, George NJ, Rao PN, Barnard RJ, Reading C, Marklow C. et al. Prostatodynia – physiological characteristics and rational management with muscle relaxants. *Br J Urol* 1981; (53):621-623.
4. Keltikangas-Jarvinen L, Mueller K, Lehtonen T. Illnes behavior and personality changes in patients with chronic prostatitis during a two-year follow-up period. *Eur Urol* 1989; (16): 181-184.
5. Урология. Национальное руководство под ред. Н.А. Лопаткина, 2009. М.: ГЭОТРАП-Медицина. 1024 с.
6. Nickel JC. Textbook of Prostatitis. Oxford: Isis Medical Media 1999:333-7.
7. Курбатов Д.Г., Дубинский С.А., Ситкин И.М., Лепетухин А.Е. Рентгеноэндоваскулярная окклюзия артерий простаты - альтернативный инновационный метод лечения больных аденомой предстательной железы больших размеров. *Урология* 2013; (2):35-40.
8. Паруля О.М. Сравнительные аспекты локальной терапии коксартроза: автореф. дис. ... канд. мед. наук. Ярославль. 2011. 18с.
9. Breivik H, Borchgrevink PC, Allen SM, Rosseland LA, Romundstad L, Hals EK, et al. Assessment of pain. *Br J Anaesth* 2008;101(1):17-24. doi: 10.1093/bja/aen103.
10. Wallin M, Raak R. Non-Scandinavian and Scandinavian women's expectations and experiences of acute pain. *Acute pain* 2007; (9):1-6.
11. Nickel JC, Downey J, Hunter D, Clark J. Prevalence of prostatitis-like symptoms in population based study using the National Institutes of Health chronic prostatitis symptom index. *J Urol* 2001; 165(3):842-5.
12. Горбунова Е.Н., Давыдова Д.А., Крупин В.Н., Артифексова А.А. Динамика патологических процессов у пациентов с заболеваниями предстательной железы, тактика ведения. *Современные технологии в медицине* 2011; (3):88-94.

## REFERENCES (1, 2, 5, 7, 8, 12)

1. Kuzneckij YU.YA. Klinicheskaya kartina. V kn.: Prostatit [Editor P.A. SHCHeplev]. M.: MEDpress-inform, 2007. S.108-113. (In Russian).
2. Tiktinskij O.L. Vospalitel'nye zabolevaniya mocheispuksatel'nogo kanala, predstatel'noj zhelezy, semennyh puzyr'kov i semennogo bugorka. V kn.: Rukovodstvo po andrologii [Editor O.L.Tiktinskiy]. L.: Medicina, 1990. S. 51-97.
5. Urologiya. Nacional'noe rukovodstvo [Editor N.A. Lopatkin]. 2009. M.: GEHOTRAR-Medicina. 1024 s. (In Russian).
7. Kurbatov D.G., Dubinskij S.A., Sitkin I.M., Lepetuhin A.E. Rentgenoendovaskulyarnaya okklyuziya arterij prostaty - al'ternativnyj innovacionnyj metod lecheniya bol'nyh adenomoy predstatel'noj zhelezy bol'shikh razmerov. [X-ray endovascular occlusion of the arteries of the prostate - an alternative innovative method for the treatment of patients with large prostate adenoma]. *Urologiya* 2013; (2):35-40. (In Russian).
8. Parulya O.M. Sravnitel'nye aspekty lokal'noj terapii koksartroza [Comparative aspects of local therapy of coxarthrosis]. *Cand.Med.Sci* [thesis]. YAroslavl'. 2011. 18s. (In Russian).
12. Gorbunova E.N., Davydova D.A., Krupin V.N., Artifeksova A.A. Dinamika patologicheskikh processov u pacientov s zabolevaniyami predstatel'noj zhelezy, taktika vedeniya. [Dynamics of pathological processes in patients with prostate diseases, management tactics]. *Sovremennyye tekhnologii v medicine* 2011; (3):88-94. (In Russian).



# ОКИ

кетопрофена лизиновая соль



- ✓ УЛУЧШЕННАЯ МОЛЕКУЛА КЕТОПРОФЕНА<sup>1-3</sup>
- ✓ НАЧАЛО СТОЙКОГО АНАЛЬГЕТИЧЕСКОГО ЭФФЕКТА УЖЕ ЧЕРЕЗ 15 МИНУТ<sup>3</sup>
- ✓ БОЛЕЕ ВЫРАЖЕННЫЙ ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫЙ ЭФФЕКТ ПО СРАВНЕНИЮ С ДИКЛОФЕНАКОМ И ДРУГИМИ НПВП<sup>3,4</sup>
- ✓ ОТЛИЧНАЯ ПЕРЕНОСИМОСТЬ<sup>5</sup>
- ✓ СТАНДАРТ ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНОЙ ТЕРАПИИ ОСТРОГО И ХРОНИЧЕСКОГО ПРОСТАТИТА<sup>6,7</sup>

Схема приема  
Взрослым: 1 суппозиторий  
1-3 раза в день



Гранулы для приготовления раствора  
для приема внутрь  
Взрослым: по 1 пакету 1-3 раза в день

1. Инструкция по медицинскому применению препарата ОКИ. Рег.уд. П №010598/02  
2. Инструкция по медицинскому применению препарата ОКИ. Рег.уд. П №010598/04  
3. П.Сарци-Путтини и др. Боль и Кетопрофен: какова его роль в клинической практике?//РМЖ.Неврология.-2010.-N5.-с.2-7  
4. Lignière G.C., Cherubino P.: Patologie dolorose muscolo-scheletriche, Recenti Progressi in Medicina, 1996; 87 (suppl.3),  
5. Fatti F., Ghirardini M., Martini A., de' Lorenzi C. Gastric endoscopic assessment after treatment with orally administered ketoprofen lysine salt (80 mg granular sachet). Controlled study vs placebo // Minerva Med. 1994. Vol. 85, № 10, P. 531-535.  
6. Приказ МЗ РФ от 9 ноября 2012 г. N 696н  
7. Приказ МЗ РФ от 9 ноября 2012 г. N 775н

# Преждевременная эякуляция – современное состояние проблемы

**С.В. Попов, И.Н. Орлов, П.В. Вязовцев, Е.А. Гринь, А.М. Гулько**

Городской центр эндоскопической урологии и новых технологий, Клиническая больница Святителя Луки, Санкт-Петербург

## Сведения об авторах:

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

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

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

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

Вязовцев П.В. – врач-уролог Городского центра эндоскопической урологии и новых технологий, Санкт-Петербург, e-mail: vpv.doc@gmail.com

Vyazovtsev P.V. – urologist of City Center of Endourology and New Technologies, Saint-Petersburg, e-mail: vpv.doc@gmail.com

Гринь Е.А. – врач-уролог Городского центра эндоскопической урологии и новых технологий, Санкт-Петербург, e-mail: sv.lukaendouro@gmail.com

Grin E.A. – urologist of City Center of Endourology and New Technologies, Saint-Petersburg, e-mail: sv.lukaendouro@gmail.com

Гулько А.М. – врач-уролог Городского центра эндоскопической урологии и новых технологий, Санкт-Петербург, e-mail: agoolko@mail.ru

Gulko A.M. – urologist of City Center of Endourology and New Technologies, Saint-Petersburg, e-mail: agoolko@mail.ru

## ОПРЕДЕЛЕНИЕ И КЛАССИФИКАЦИЯ РАННЕГО СЕМЯИЗВЕРЖЕНИЯ

Термин «преждевременная эякуляция» на протяжении XX столетия и до сих пор относится к предмету дискуссии в современной андрологии и сексопатологии.

Международное Общество Сексуальной Медицины (International Society for Sexual Medicine, ISSM) дает свое определение данному копулятивному расстройству: «Преждевременная эякуляция – это мужская сексуальная дисфункция, которая характеризуется [1]:

- всегда или почти всегда семяизвержением до пенетрации полового члена или в течении первой минуты от начала полового акта при первом сексуальном опыте (первичная форма) или значимым уменьшением времени интравагинальной задержки семяизвержения (ВИЗС) до 3 мин и менее (приобретенная форма);
- отсутствием возможности отсрочить эякуляцию во время полового акта всегда или почти всегда;
- наличием отрицательного влияния на межличностные отношения партнеров в виде беспокой-

ства, разочарования и избегания коитуса.

Примечательно, что данное определение применимо только для вагинального полового контакта у гетеросексуальных партнеров.

Согласно МКБ-10 преждевременная эякуляция (код F52.2) – это невозможность контролировать эякуляцию в той мере, которая достаточна, чтобы оба партнера получили удовлетворение от полового акта. Данное определение в большей степени опирается на субъективную оценку качества коитуса внутри пары.

Дополнительно выделяют следующие формы раннего семяизвержения – вариабельную и субъективную [2]. Лица с вариабельной формой только иногда отмечают проблемы с семяизвержением, однако данный факт следует воспринимать как естественную особенность сексуальности мужчины. При субъективной форме, как правило, отмечают жалобы на раннее семяизвержение, в то время как значение ВИЗС остается в пределах нормы. Следует понимать, что в основе развития данной формы лежат психологические и культурные особенности личности.

## ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

Информация о распространенности преждевременной эякуляции (ПЭ) в популяции является причиной множества споров в урологическом сообществе. Отсутствие единой дефиниции, классификации, оптимальных критериев выборки больных с ПЭ привели к значительной вариабельности статистических данных.

Е. Serefoglu и соавт. изучили распространенность 4-х форм ПЭ у 1296 лиц мужского пола (средний возраст  $41,9 \pm 12,7$  лет). Частота встречаемости ПЭ составила 20% [3]. Отдельно для первичной, вторичной, вариабельной и субъективной форм этот показатель составил 2,3; 3,9; 8,5 и 5,1% соответственно.

В исследовании J. Gao и соавт. приняли участие 3016 мужчин и данный показатель был выше, чем в аналогичном исследовании E. Serefoglu и соавт., и составил 12,3; 18,7; 44,9; 24,8% [4,5]. Отмечено, что мужчины со вторичной формой ПЭ чаще всего относились к старшей возрастной группе, имели большой индекс массы тела, соматические заболевания, а также страдали никотиновой зависимостью. Частота

встречаемости ПЭ у них превышала 25,8%.

Распространенность первичной и вторичной формы раннего ПЭ в общей популяции составляет 5%. Этот показатель согласуется с ранее опубликованными эпидемиологическими данными, где говорится, что около 5% мужчин имеют ВИЗС менее 2 мин.

### ЭТИОПАТОГЕНЕЗ

В ранних исследованиях, посвященных патофизиологии ПЭ, не было упоминания о первичной и вторичной форме. С появлением терминологических различий вопрос этиологических факторов в развитии ранней эякуляции стал носить более актуальный характер.

Классически, одной из гипотез развития ПЭ считали психологические и/или межличностные проблемы мужчины, которые возникали по причине постоянного беспокойства о своем недуге на фоне малого сексуального опыта [5,6,7].

На сегодняшний день выделяют следующие вероятные механизмы развития ПЭ: гиперчувствительность glandулярной части полового члена; нарушение обмена серотонина в структурах ЦНС; наличие сопутствующей патологии – эректильная дисфункция, хронический простатит, заболевания щитовидной железы; прием определенных лекарственных средств. Особо стоит отметить тот факт, что ни одна из предложенных гипотез не была подтверждена крупномасштабными исследованиями.

#### *Гиперчувствительность головки полового члена*

Известно, что glandулярная часть пениса иннервируется кожными ветвями n. dorsalis penis, который располагается между белой оболочкой и глубокой фас-

цией полового члена (фасция Бака).

В 2009 г. в работе Н. Zhang и соавт. было показано, что у мужчин с первичной формой ПЭ среднее число ветвей n. dorsalis penis составило 7,1; в то время как по результатам аутопсий случайной выборки мужчин данный показатель составил 3,5 [8].

Помимо морфологических особенностей строения полового члена в пользу данной гипотезы свидетельствуют результаты инструментально-функциональных тестов. Так, в работе Z. Xin и соавт. была произведена оценка вибрационной чувствительности головки пениса у 120 мужчин с первичной формой ПЭ [9]. Метод заключался в использовании специального прибора – биотезиометра. К половому члену пациента прикладывали специальный датчик, генерирующий колебания различной интенсивности, которую постепенно увеличивали до того момента, как пациент начинал их чувствовать. Полученные данные сравнивали с показателями мужчин контрольной группы. Таким образом было доказано, что у лиц страдающих первичной формой ПЭ имеет место наличие гиперсенсibilизации glandулярной части полового члена.

Другим методом, позволяющим судить в пользу теории гиперсенсibilизации является метод оценки соматосенсорных вызванных потенциалов (СВП). СВП представляет собой афферентные ответы с различных структур сенсорной системы в ответ на электростимуляцию периферических нервов. При оценке двух групп участников – 34 лиц с первичной формой ПЭ и 34 мужчин с нормальным показателем ВИЗС – было показано, что среднее время задержки проведения импульса по n. dorsalis penis у пациентов с ПЭ было на 6,8 миллисекунд меньше, чем у здоровых лиц.

Приведенные результаты вышеописанных работ подтверждают,

что в этиопатогенезе первичной формы ПЭ главную роль играет именно повышенная поверхностная чувствительность головки полового члена.

#### *Регуляция метаболизма нейротрансмиттеров*

Центральный контроль эякуляторного рефлекса осуществляется опосредованно через серотонинергические и допаминергические нейроны, с вторичным вовлечением холинергических, адренергических, ГАМКергических нейронов.

Серотонин – нейротрансмиттер ЦНС, которой вызывает особый интерес среди исследователей проблемы ПЭ. Существует гипотеза о том, что первичная форма ПЭ обусловлена пониженной чувствительностью серотониновых 5-НТ2С и/или повышенной чувствительностью 5-НТ2А-рецепторов. Серотонинергический контроль семяизвержения осуществляется за счет баланса содержания серотонина (5-гидрокситриптамина или 5-НТ) в синаптической щели определенных типов церебральных нейронов. При избытке серотонина происходит подавление эякуляторной функции, а его недостаток приводит к ПЭ [10].

Кроме того, в работе S. Kirecci и соавт. указано, что после курса приема селективных ингибиторов обратного захвата серотонина (СИОЗС) у лиц страдающих первичной формой ПЭ, помимо улучшения показателя ВИЗС, наблюдалось увеличение концентрации мелатонина в плазме крови [11].

Допамин и окситоцин также играют важную роль в акте семяизвержения, однако, исследований, направленных на изучение данных нейротрансмиттеров, недостаточно. Предполагается, что данные вещества обладают стимулирующим эффектом в отношении эякуляции [12]. ■



### Наследственность

Опрос 17 мужчин с первичной формой ПЭ показал, что в 88% случаев данное сексуальное расстройство наблюдалось у ближайших родственников [10].

В работе P. Janssen и соавт. был исследован полиморфизм 5-HTTLPR гена транспортера серотонина в развитии врожденной ПЭ [13]. В исследовании приняло участие 89 мужчин с первичной формой ПЭ. Группу контроля составили 92 человека. Результаты показали, что у лиц первой группы имел место полиморфизм 5-HTTLPR гена. Таким образом, авторы пришли к выводу, что вероятной причиной первичной формы ПЭ может быть изменчивость генов, участвующих в обмене серотонина.

Также S. Van Ness и соавт., P. Jern и соавт. доказана взаимосвязь ПЭ и полиморфизма гена транспортера дофамина и полиморфизмом рецепторов к окситоцину и вазопрессину [13,14,15].

Тем не менее, чтобы объективно оценить вклад данного фактора в развитие ПЭ, необходимы дальнейшие исследования.

### Урологические заболевания

Вторичная форма ПЭ часто ассоциируется с хроническим простатитом (ХП) и эректильной дисфункцией (ЭД) [16].

Известно, что 26-77% мужчин с синдромом хронической тазовой боли и ХП отмечают жалобы на ПЭ [17-19].

Учитывая роль предстательной железы в акте эякуляции, патофизиологические механизмы взаимосвязи ПЭ и ХП/СХТБ на сегодняшний день малоизучены. Так же не накоплена доказательная база, позволяющая судить о целесообразности скрининга всех больных с хроническим воспалением предстательной железы на наличие ПЭ.

Нарушение эрекции может хорошо замаскировывать ПЭ. Напри-

мер, сразу после раннего семяизвержения мужчина может отмечать жалобы на невозможность достижения повторной эрекции. И наоборот, мужчина с ЭД ускоряет темп фрикций, боясь при этом потерять эрекцию, вследствие этого, возникает ранняя эякуляция. Данное обстоятельство усугубляется повышенной тревожностью и беспокойством, замыкая при этом порочный круг патогенеза.

В одном из крупномасштабных исследований с участием 11 205 лиц мужского пола в 29 странах показано, что жалобы «иногда» и «часто» в отношении достижения и поддержания эрекции могут быть рассмотрены как независимые предикторы ПЭ. Отношение шансов превалентности этих двух состояний по всем странам находилось в пределах от 3,7 до 11,9 [20].

Данная взаимосвязь была подтверждена многими авторами [21].

В двойном плацебо контролируемом исследовании направленном на оценку эффективности дапоксетина при ПЭ было показано, что частота встречаемости ЭД выше у мужчин с вторичной формой ПЭ, чем у лиц с первичной формой (24% против 15%) [22]. Как и во многих других направлениях изучения ПЭ, объективная интерпретация полученных результатов была ограничена отсутствием единой терминологии и классификации ПЭ.

Таким образом, на сегодняшний день есть работы, позволяющие полагать, что ЭД и ХП/СХТБ больше играет роль в развитии вторичной формы ПЭ. У таких больных основным звеном патогенеза ПЭ является синдром ожидания сексуальной неудачи. Стоит отметить, что данные сексуальные дисфункции осложняют течение друг друга, создавая при этом трудности в диагностике и лечении [21].

### Эндокринные нарушения

Хорошо известно, что регуляция репродуктивной и сексуальной функция мужчины проходит с уча-

стием биологически активных веществ – гормонов. Тем не менее, исследований, направленных на поиск корреляции уровня гормонов с ПЭ, недостаточно.

S. Carani и соавт., исследовав мужчин с повышенным уровнем тиреоидных гормонов (Т3, Т4), показали, что распространенность у них вторичной формы ПЭ составляет 50% [22]. Более того, после коррекции показателей гормонов щитовидной железы частота встречаемости ПЭ снизилась до 15%. Данный факт был подтвержден в других исследованиях [23].

Иные работы демонстрируют, что такие гормоны как пролактин и тестостерон могут играть роль в развитии ПЭ.

G. Corona и соавт. опубликовали результаты исследований гормонального профиля 2431 мужчин, имеющих различные сексуальные нарушения. Статистический анализ показал, что такое состояние как гипопролактинемия ассоциирована с ПЭ (отношение шансов 1,38;  $p < 0,05$ ) [24].

В другом исследовании вышеуказанного автора показано, что повышенная концентрация тестостерона в плазме может быть причиной ПЭ, в то время как возрастной андрогенный дефицит находится в прямой корреляции с ретардатной эякуляцией.

Тем не менее, в 2018 г. было опубликовано исследование, в котором авторы показали отсутствие какой-либо корреляционной взаимосвязи между уровнем в плазме гонадотропинов, тестостерона, пролактина и развитием ПЭ [25].

### Психологические факторы

Психологические факторы также могут быть рассмотрены как одна из причин ПЭ. Данные факторы могут быть связаны с дефектом развития личности (перенесенное сексуальное насилие, навязанное негативное отношение к сексу), с психологическими особенностями

индивида (склонность к депрессии, тревоге, ожидание сексуальной неудачи), а также с межличностными взаимодействиями (конфликты с половым партнером). Справедливо отметить, что данные психологические факторы могут быть как причиной ПЭ, так и ее следствием [26].

## ЛЕЧЕНИЕ

### Психотерапия/поведенческая терапия

Основными задачами психотерапии мужчин с ПЭ являются: 1) развитие навыков, которые позволяют в дальнейшем осуществлять эякуляторный контроль; 2) устранение межличностных проблем партнеров. Лечение может проводиться как в индивидуальном порядке, так и в групповом.

Наиболее известными и используемыми методами поведенческой терапии относят «технику сжатия» и «технику стоп-старт».

В первом случае партнерша осуществляет достаточно сильное сдавление glandулярной части пениса в момент, непосредственно предшествующий семяизвержению (женщина кладет большой палец на уздечку полового члена, а указательный и средний пальцы – на венечную борозду и под нее, на противоположной стороне полового члена). В течение 4 сек. партнерша сильно сжимает половой член, а затем резко отпускает его [27].

При «старт-стоп» технике пролонгация во времени момента эякуляции достигается путем прекращения фрикций при первых позывах на семяизвержение. После паузы возможно продолжение коитуса до появления очередных ощущений наступающей эякуляции [28].

На сегодняшний день существует 3 публикации, которые позволяют объективно оценить результаты данного вида лечения [29-31]. В работе по теме психотерапия/поведенческая терапия ПЭС. Althof и соавт. пришли к выводу,

что эффекты от поведенческой терапии больных с ускоренным семяизвержением неубедительны и противоречивы [32]. К аналогичному выводу пришли в своей работе S. Fruhauf и соавт. [29].

Лицам с вариабельной формой ПЭ достаточно всего лишь консультации уролога. Врачу необходимо объяснить больному, что его случай не относится к патологии. После неудачной попытки убедить пациента с субъективной формой ПЭ в обратном следует рекомендовать обратиться за помощью к психотерапевту [33].

К сожалению, в современной литературе мало данных, по которым можно судить о вышеуказанных методах лечения, а имеющиеся публикации не отвечают требованиям по дизайну исследований (малая выборка больных, различия в определениях ПЭ).

### Фармакотерапия

Современная фармакотерапия обладает широкими возможностями в отношении коррекции ПЭ. Она включает использование таких групп препаратов как местные анестетики, СИОЗС, ингибиторы фосфодиэстеразы 5-го типа (иФДЭ-5) и  $\alpha$ -адреноблокаторы.

### Местные анестетики

Так как в развитии первичной формы ПЭ одну из ключевых ролей играет повышение чувствительности glandулярной части полового члена, с целью уменьшения сенсорной перцепции предложено использование местных анестетиков.

Наружное применения геля, крема, спрея на основе лидокаина, прилокаина и бензокаина является наиболее давним способом медикаментозного лечения. При их применении стоит помнить, что они способны вызвать местные побочные эффекты в виде снижения пенильной чувствительности,

ЭД и аллергических реакций на коже.

W. Dinsmore и соавт. в своей работе показали эффективность спрея-анестетика на основе лидокаина и прилокаина [31]. Основу исследования составило наблюдение за 300 мужчинами с жалобами на ПЭ (ВИЗС  $\leq 1$  мин). Испытуемые наносили спрей за 5 мин до полового акта. В результате использования анестетика было отмечено, что показатель ВИЗС увеличился в 6 раз. Эякуляторный контроль и общая сексуальная удовлетворенность были также выше, чем до применения препарата. Авторы пришли к выводу, что данный препарат является хорошо-переносимым лекарственным средством с отсутствием системных побочных эффектов. Лишь небольшой процент мужчин (2,6%) отметили гипостезию головки полового члена.

Что касается других анестетиков, то при их применении чаще наблюдаются такие побочные эффекты как выраженное снижение чувствительности головки полового члена, возможная абсорбция вещества через слизистую влагалища и женская аноргазмия [34].

### Селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС)

Способность увеличивать время до наступления эякуляции впервые отмечено в 70-х годах у мужчин, принимавших антидепрессанты по поводу терапии депрессивных расстройств.

Для медикаментозной терапии ПЭ на настоящий момент применяются препараты группы СИОЗС как для ежедневного приема, так и «по требованию». Способность увеличивать ВИЗС зависит от дозы и кратности приема препарата.

Эффективность от ежедневного приема пароксетина 10-40 мг/сут, кломипрамина 12,5-50 мг/сут, сертралина 50-200 мг/сут, флуоксетина 20-40 мг/сут

доказана во многих работах [35,36].

В 2004 г. M. Waldinger и соавт. выполнили мета-анализ публикаций по теме лекарственной терапии ПЭ [37]. Изучены публикации за 1973-2003 гг. обследовано 1514 мужчин. Результаты оценки различных исследований показали, что наиболее эффективным и безопасным антидепрессантом является пароксетин. На фоне его приема наблюдалось улучшение контроля за семяизвержением, а также 9-кратное увеличение показателя ВИЗС.

Клинически значимые улучшения у лиц с ПЭ, как правило, наблюдаются после 5-10 дней приема препаратов СИОЗС. Однако для полного терапевтического эффекта необходимо 2-3 недели приема препаратов. Побочные эффекты незначительные и развиваются редко в течении 1-й недели и постепенно регрессируют к 3-й. Среди нежелательных явлений мужчины отмечали слабость, тошноту, зевоту. Врачу, назначающему данные препараты, стоит предупредить пациента о потенциальных качественных изменениях в спермограмме в виде астенозооспермии. Также его не следует назначать лицам имеющим биполярную депрессию.

Несмотря на то, что постоянный прием СИОЗС хорошо себя зарекомендовал как эффективный метод терапии ПЭ, существует вероятность развития побочных явлений, что существенно сказывается на качестве жизни мужчины. С целью повышения комплаентности, а также экономических соображений, было предложено использование СИОЗС «по требованию».

Новым препаратом группы СИОЗС является дапоксетин. Он прошел регистрацию и одобрен в 50 странах мира. Дапоксетин обладает быстрым фармакологическим действием и относительно коротким периодом полувыведения. В исследованиях E. Jannini и соавт. С. McMahon и соавт. отмечена его эффективность у мужчин с пер-

вичной и вторичной формой ПЭ [36,38]. Пациенты после назначения дапоксетина 30-60 мг/сут отмечали увеличение показателя ВИЗС в 3 раза. Прием препарата осуществляется за 1-2 час до предполагаемого полового акта. Кроме того, препарат хорошо переносится лицами, страдающими ПЭ в сочетании с эректильной дисфункцией (ЭД) [39]. Нежелательные побочные явления в виде тошноты, головной боли, головокружения и диареи составляют не более 10%.

Клиницисты выделяют два основных преимущества дапоксетина перед другими, более ранними, представителями ингибиторов обратного захвата серотонина. Все они кроются в фармакокинетических свойствах препарата, которые достигаются за счет нафтильного компонента. Первое преимущество – это скорость достижения клинического эффекта от препарата. За счет быстрой реабсорбции препарата, максимальная его концентрация в организме достигается уже через 1-2 часа после приема. Благодаря этому свойству дапоксетин можно принимать «по требованию» и нет необходимости в длительном курсовом приеме. Второе преимущество кроется в быстрой экскреции препарата. Известна печальная статистика суицидальных явлений у пациентов на фоне приема более ранних ингибиторов обратного захвата серотонина. Специалисты полагают, что это связано, с накопительным эффектом препарата и наличием депрессии в анамнезе. Дапоксетин, в отличие от вышеописанных препаратов, не обладает накопительным эффектом. Это обусловлено быстрым выведением препарата из организма (24 часа). Таким образом, специалисты могут назначать дапоксетин своим пациентам без риска получить тяжелые побочные реакции.

Следует понимать, что при назначении антидепрессанта и кратности его приема врач-уролог должен руководствоваться предпочте-

ниями самого пациента и образом его жизни. Так, например, молодым мужчинам, которые ведут активную половую жизнь справедливо назначать СИОЗС в режиме ежедневного приема; в то время как прием «по-требованию» хорошо подойдет лицам редко или эпизодически вступающим в интимную близость со своим партнером [40].

### *Ингибиторы*

#### *фосфодиэстеразы 5-го типа*

В 30% случаев мужчины с ПЭ предъявляют жалобы на нарушение ЭД. Силденафил, тадалафил, варденафил являются на сегодняшний день «золотым стандартом» в лечении ЭД [41].

В современной литературе существуют публикации по теме использования препаратов данной группы в качестве лечения ПЭ [42,43]. Однако не во всех работах отмечается эффективность ингибиторов фосфодиэстеразы 5 (иФДЭ-5) типа в лечении ПЭ, и некоторые авторы исключают возможность использования этих препаратов у данной категории больных.

Несмотря на то, что в ряде крупных исследований иФДЭ-5 не получили одобрения, они назначаются лицам у которых ЭД является этиологическим фактором развития ПЭ [43].

Таким образом, иФДЭ-5 типа не могут быть рекомендованы лицам страдающим ПЭ с нормальной эректильной функцией.

### *Трамадол*

При непереносимости СИОЗС в настоящий момент используется трамадол – анальгетик центрального действия. Анестетико-подобный эффект данного препарата опосредован активацией опиоидных рецепторов и ингибированием обратного захвата серотонина и норадреналина [44].

В одной из работ была продемонстрирована эффективность тра-



мадола в дозировке 50 мг/сут. Количество лиц в исследуемой группе составило 64 чел. Препарат назначался за 1 час до предполагаемого полового акта. Курс приема составил 8 недель. До лечения показатель ВИЗС составил 19-21 сек, а после – 243 сек [45].

Другие работы также подтвердили эффективность препарата. Так назначение препарата лицам с ПЭ в дозировке 25-50 мг/сут в течении 8-12 недель способствовало 7-кратному увеличению продолжительности предэякуляторного периода [46].

Целью работы М. Alghobary и соавт. была сравнительная оценка эффективности трамадола и дапоксетина у лиц с ПЭ [47]. Авторы показали, что после 6 недель приема дапоксетина у пациентов отмечалось 11-кратное увеличение показателя ВИЗС, в то время как после приема трамадола (12 недель) данный показатель увеличился в 22 раза.

Ввиду наличия серьезных побочных эффектов (серотониновый синдром, лекарственная зависимость), трамадол следует рассматривать как препарат резерва и применять его только после неуспешных попыток использования других фармакологических агентов.

### Окситоцин

В нескольких исследованиях на животных продемонстрировано влияние гормона передней доли гипофиза – окситоцина. В эксперименте на крысах после его введения наблюдалось снижение ВИЗС [48].

Данный факт послужил идее использования блокаторов окситоциновых рецепторов. Так, А. Argio-las и соавт. назначали крысам селективный ингибитор окситоциновых рецепторов [49]. В результате у животных наблюдалось снижение половой активности, а также увеличение предэякуляторного периода.

В недавнем исследовании Р. Clement и соавт. использовали высокоселективный антагонист окситоциновых рецепторов (GSK557296) с целью изучения влияния на акт эякуляции у крыс [12]. В результате эксперимента был подтвержден положительный эффект от использования селективных ингибиторов окситоциновых рецепторов. Авторы высказали предположение, что таргетное воздействие на окситоциновые рецепторы в перспективе открывает новые пути фармакотерапии ПЭ.

### ХИРУРГИЧЕСКИЕ МЕТОДЫ КОРРЕКЦИИ

На сегодняшний день селективная дорсальная нейротомия полового члена (СДНПЧ), обрезание крайней плоти, аугментация головки гелем гиалуроновой кислоты не рекомендуется в современных руководствах по причине недостаточной научно-доказательной базы. Однако в настоящее время встречаются единичные работы, свидетельствующие об эффективности хирургических, а также малоинвазивных методах лечения.

#### *Селективная дорсальная нейротомия полового члена*

СДНПЧ заключается в избирательном пересечении кожных ветвей n. dorsalis penis с целью снижения чувствительности glandularной части полового члена с последующим увеличением предэякуляторного периода.

Стоит также обратить внимание на тот факт, что нет единого взгляда о технике выполнения операции: на каком уровне и в каком количестве пересекать дорсальные нервы. Отсутствие стандартных алгоритмов выполнения СДНПЧ делают ее менее предпочтительной среди специалистов крупных урологических стационаров, и, напротив, вызывает особый интерес среди урологов частных клиник.

Тем не менее, по данным опроса, специалисты отдают свое предпочтение данной манипуляции в 54,3% случаев [50].

За последнее десятилетие накопилось достаточно публикаций, которые позволяют объективно оценить эффективность вмешательства и риск его осложнений.

Так, в работе W. Shi и соавт. были продемонстрированы результаты хирургического лечения 483 больных с первичной формой ПЭ в период с 2003 по 2006 гг. [51]. Три ветви n. dorsalis penis были резецированы у 89 больных, 4 – у 183, 5 – у 125, 6 – у 38, 7 – у 32, 8 – у 12, 9 – у 3 и 10 – у 1 пациента. Общая эффективность вмешательства составила 92%. Никаких послеоперационных осложнений не наблюдалось.

Спустя год С. Zhang и соавт. в своей работе также опубликовали отчет о лечении 314 мужчин в возрасте от 20 до 45 лет с врожденной формой ускоренной эякуляции, которым была произведена СДНПЧ [52]. Отмечено, что распределение по количеству ветвей n. dorsalis penis в испытуемой группе было неодинаковым: 5 ветвей у 64, 6 – у 56, 7 – у 52, 8 – у 40, 9 – у 33, 10 – у 28, 11 – у 25, 12 – у 11 и 13 – у 5 больных, соответственно. Среднее количество ветвей составило  $7,0 \pm 1,9$ . Среднее значение ВИЗС до операции –  $1,2 \pm 0,3$  мин, после –  $4,3 \pm 1,8$  мин. Также авторы сопоставили полученные данные об анатомических особенностях с результатами произведенных аутопсий. Показано, что у случайной выборки мужчин среднее количество ветвей n. dorsalis penis не превысило  $3,6 \pm 1,2$ .

Основываясь на выявленных морфологических отличиях периферической нервной системы полового члена, можно полагать, что гиперсенсбилизация играет ключевую роль в этиопатогенезе первичной формы ПЭ и имеет большое клиническое значение. ■

### Обрезание крайней плоти

Эффектность обрезания, как метода лечения ПЭ также вызывает множество противоречий.

J. Gao и соавт. с 2009-2014 гг. оценили эякуляторную функцию у 575 мужчин после обрезания и 623 мужчины с крайней плотью. Было показано, что в группе лиц, которым проводилось хирургическое вмешательство на 3, 6, 9, и 12 месяцев показатели ВИЗС, степень эякуляторного контроля и удовлетворение после полового акта достоверно различались с контрольной группой. Авторами был сделан вывод о хорошей эффективности данного метода хирургического лечения [52].

Однако, спустя год Н.Д. Ахведиани и соавт. провели свое оригинальное исследование, в котором дали сравнительную оценку СДНПЧ и циркумцизио. Эффективность данных методов хирургического лечения составила 88% и 10,2% соответственно [53].

### Аугментация головки полового члена гелем гиалуроновой кислоты

Изначально гель гиалуроновой кислоты (ГГК) вводился подкожно в головку полового члена исключительно в косметических целях, однако, пациенты стали отмечать увеличение продолжительности полового акта. После выполнения данной хирургической манипуляции пациенты отмечают 3-х кратное увеличение времени ВИЗС, при этом 70% мужчин отмечают улучшение качества сексуальной жизни.

В своем исследовании Т.И. Kwak и соавт. оценили безопасность ГГК спустя 5 лет после инъекции. Никаких специфических осложнений (снижение чувствительности, парестезия) не было отмечено.

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, современные подходы к лечению преждевремен-

ной эякуляции должны быть мультидисциплинарны. Для успешного прогноза в отношении лечения таких больных врач-уролог должен быть осведомлен о всех возможных причинах развития ПЭ, владеть методами терапевтической и хирургической коррекции.

Согласно последним дефинициям Европейской Ассоциации Урологов дапоксетин является единственным рекомендованным лекарственным препаратом для лечения больных, страдающих преждевременной эякуляцией. С недавнего времени в арсенале российских специалистов появился официальный лекарственный препарат с МНН дапоксетин – Примаксетин®, который уже сейчас используется в клинической практике для назначения пациентам с ускоренным семяизвержением, а также мужчинам, которые не удовлетворены уровнем контроля над эякуляцией и временем полового акта. ■

**Ключевые слова:** преждевременная эякуляция, этиопатогенез, фармакотерапия ускоренного семяизвержения, эпидемиология, лечение.

**Key words:** premature ejaculation, etiopathogenesis, pharmacotherapy, rapid ejaculation, epidemiology, treatment.

#### Резюме:

Преждевременное семяизвержение (ПЭ), являясь наиболее часто встречаемой сексуальной дисфункцией, вызывает в научной среде множество дискуссий и споров, кроме того значительно снижает качество сексуальной жизни. Современная терминология ПЭ основывается на малодоказательных методологических исследованиях, что создает трудности у урологов-андрологов в выборе правильного метода лечения. В данной статье представлены современные концепции этиопатогенеза, диагностики и лечения раннего семяизвержения.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

#### Summary:

**Premature ejaculation: the current state of the field**  
Popov S.V., Orlov I.N., Vyazovtsev P.V., Grin E.A., Gulko A.M.

Premature ejaculation (PE), as the most common sexual dysfunction, provokes a lot of discussion and disputes in the scientific community, and also significantly reduces the quality of sex life. Modern terminology of PE is based on not persuasive methodological studies, what creates difficulties for urologists/andrologists in choosing the right method of treatment. This paper presents the modern concept of etiopathogenesis, diagnostics and treatment of rapid ejaculation.

Authors declare lack of the possible conflicts of interests.

ЛИТЕРАТУРА

1. Serefoglu EC, McMahon CG, Waldinger MD, Althof SE, Shindel A., Adaikan G, et al. An evidence-based unified definition of lifelong and acquired premature ejaculation: report of the second International Society for Sexual Medicine Ad Hoc Committee for the Definition of Premature Ejaculation. *J Sex Med* 2014;11(6):1423-1441. doi: 10.1002/sm.2.27
2. Waldinger MD, Schweitzer DH. Changing paradigms from a historical DSM-III and DSM-IV view toward an evidence-based definition of premature ejaculation. Part II—Proposals for DSM-V and ICD-11. *J Sex Med* 2006;(3):693-705. doi: 10.1111/j.1743-6109.2006.00276.x.
3. Serefoglu EC, Yaman O, Cayan S, Asci R, Orhan I, Usta M.F, et al. Prevalence of the complaint of ejaculating prematurely and the four premature ejaculation syndromes: Results from the Turkish Society of Andrology Sexual Health Survey. *J Sex Med* 2011;(8):540-548. doi: 10.1111/j.1743-6109.2010.02095.x.
4. Gao J, Zhang X, Su P, Liu J, Xia L, Yang J, et al. Prevalence and factors associated with the complaint of premature ejaculation and the four premature ejaculation syndromes: A large observational study in China. *J Sex Med* 2013;(10):1874-1881. doi: 10.1111/jsm.12180.
5. Serefoglu EC, Cimen HI, Ozdemir AT, Symonds T, Berktaş M, Balbay MD. Turkish validation of the premature ejaculation diagnostic tool and its association with intravaginal ejaculatory latency time. *Int J Impot Res* 2009;21(2):139-144. doi: 10.1038/ijir.2008.58.
6. Shapiro B. Premature ejaculation: a review of 1130 cases. *J Urol* 1943;50:374-379. doi: 10.1016/S0022-5347(17)70462-4
7. Masters WH, Johnson VE. Human sexual inadequacy. Boston: Little Brown. 1970. 467 p.
8. Zhang HF, Zhang CY, Li XH, Fu ZZ, Chen ZY. Dorsal penile nerves and primary premature ejaculation. *Chin Med J* 2009;122(24): 3017-3019.
9. Xin ZC, Chung WS, Choi YD, Seong DH, Choi YJ, Choi HK. Penile sensitivity in patients with primary premature ejaculation. *J Urol* 1996;156(3):979-981.
10. Waldinger M. The neurobiological approach to premature ejaculation. *J Urol* 1998;168:2359-2367.
11. Kirecci SL, Simsek A, Gurbuz ZG, Mimaroglu S, Yuksel A, Vural P, et al. Relationship between plasma melatonin levels and the efficacy of selective serotonin reuptake inhibitors treatment on premature ejaculation. *Int J Urol* 2014;21(9):917-920. doi: 10.1111/iju.12461
12. Clement P, Bernabe J, Compagnie S, Alexandre L, McCallum S, Giuliano F. Inhibition of ejaculation by the non-peptide oxytocin receptor antagonist GSK557296: A multi-level site of action. *Br J Pharmacol* 2013;169:1477-185. doi: 10.1111/bph.12198.
13. Janssen PK, Bakker SC, Réthelyi J, Zwinderman AH, Touw DJ, Olivier B, et al. Serotonin transporter promoter region (5-HTTLPR) polymorphism is associated with the intravaginal ejaculation latency time in Dutch men with lifelong premature ejaculation. *J Sex Med* 2009;6(1):276-284. doi: 10.1111/j.1743-6109.2008.01033.x.
14. Van Ness S, Owens M, Kilts C. The variable number of tandem repeats element in DAT1 regulates in vitro dopamine transporter density. *BMC Genet* 2005;(6):55.
15. Jern P, Westberg L, Johansson A, Jonsson L, Corander J, Sandnabba NK, et al. Are single nucleotide polymorphisms in the oxytocin and vasopressin 1A/1B receptor genes likely candidates for variation in ejaculatory function? *BJU Int* 2012;(110):1173-1180.
16. Liang CZ, Zhang XJ, Hao ZY, Shi HQ, Wang KX. Prevalence of sexual dysfunction in Chinese men with chronic prostatitis. *BJU Int* 2004;(93):568-570.
17. Laumann EO, Nicolosi A, Glasser DB, Paik A, Gingell C, Moreira E, et al. Sexual problems among women and men aged 40-80 y: prevalence and correlates identified in the Global Study of Sexual Attitudes and Behaviors. *Int J Impot Res* 2005;17:39-17.
18. Malavige LS, Jayaratne SD, Kathriarachchi ST, Sivayogan S, Fernando DJ, Levy JC. Erectile dysfunction among men with diabetes is strongly associated with premature ejaculation and reduced libido. *J Sex Med* 2008;5: 2125-2134. doi: 10.1111/j.1743-6109.2008.00907.x
19. Brock GB, Benard F, Casey R, Elliott SL, Gajewski JB, Lee JC. Canadian male sexual health council survey to assess prevalence and treatment of premature ejaculation in Canada. *J Sex Med* 2009;6(8):2115-2123. doi: 10.1111/j.1743-6109.2009.01362.x
20. Porst H, McMahon C, Althof S, Sharlip I, Bull S, Rivas DA. Baseline characteristics and treatment outcomes for men with acquired or lifelong premature ejaculation with mild or no erectile dysfunction: Integrated analysis of two phase III dapoxetine trials. *J Sex Med* 2010;7: 2231-2242. doi: 10.1111/j.1743-6109.2010.01820.x.
21. Jannini EA, Porst H. A practical approach to premature ejaculation. *J Sex Med* 2011;8(4):301-303.
22. Carani C, Isidori AM, Granata A, Carosa E, Maggi M, Lenzi A, et al. Multicenter study on the prevalence of sexual symptoms in male hypo- and hyperthyroid patients. *JCEM* 2005;90:6472-6479.
23. Kulikov AV, Zubkov EA. Chronic thyroxine treatment activates the 5-HT<sub>2A</sub> serotonin receptor in the mouse brain. *Neurosci Lett* 2007;416:307-309.
24. Corona G, Mannucci E, Jannini E, Lotti F, Ricca V, Monami M, et al. Hypoprolactinemia: A new clinical syndrome in patients with sexual dysfunction. *J Sex Med* 2009;6:1457-1466.
25. Abu El-Hamd M, Farah A. Possible role of serum testosterone, gonadotropins and prolactin in patients with premature ejaculation. *Andrologia* 2018;50(1) doi: 10.1111/and.12808
26. Althof SE, Abdo CH, Dean J, Hackett G, McCabe M, McMahon CG, et al. International Society for Sexual Medicine. International Society for Sexual Medicine's guidelines for the diagnosis and treatment of premature ejaculation. *J Sex Med* 2010;7:12947-12969. doi: 10.1111/j.1743-6109.2010.01975.x.
27. Semans J. Premature ejaculation. *South Med J* 1956;49:352-358.
28. Melnik T, Althof S, Atallah AN, Puga MS, Glina S, Riera R. Psychosocial interventions for premature ejaculation. *Cochrane Database Syst Rev* 2010;10(8).
29. Fruhauf S, Gerger H, Schmidt HM, Munder T, Barth J. Efficacy of psychological interventions for sexual dysfunction: A systematic review



- and meta-analysis. *Arch Sex Behav* 2013;42:915-933. doi: 10.1007/s10508-012-0062-0.
30. Waldinger M. Premature ejaculation: Different pathophysiological and etiologies determine its treatment. *J Sex Marital Ther* 2008;34(1):11-13.
31. Dinsmore W, Wylie M. PSD502 improves ejaculatory latency, control and sexual satisfaction when applied topically 5 minutes before intercourse in men with premature ejaculation: Results of a phase III, multi-centre, double-blind, placebo-controlled study. *BJU Int* 2009;103:940-949.
32. Althof S, Levine S, Corty E, Risen C, Stern E, Kurit D. Clomipramine as a treatment for rapid ejaculation: A double-blind crossover trial of fifteen couples. *J Clin Psychiatry* 1995;56:402-407.
33. Atmaca M, Kuloglu M, Tezcan E, Semercioz A. The efficacy of citalopram in the treatment of premature ejaculation: A placebo-controlled study. *Int J Impot Res* 2002;14:502-505.
34. Busato W, Galindo CC. Topical anaesthetic use for treating premature ejaculation: A double-blind, randomized, placebo-controlled study. *BJU Int* 2004;93:1018-1021.
35. Waldinger MD, Hengeveld MW, Zwinderman AH. Paroxetine treatment of premature ejaculation: A double-blind, randomized, placebo-controlled study. *Am J Psychiatry* 1994;151:1377-1379.
36. Jannini EA. Editorial comment on: Dapoxetine for the treatment of premature ejaculation: Results from a randomized, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial in 22 countries. *Eur Urol* 2009; 55: 967-968. doi:10.1016/j.eururo.2009.01.026
37. Waldinger M, Zwinderman A, Schweitzer D, Oliver B. Relevance of methodological design for the interpretation of efficacy of drug treatment of premature ejaculation: A systematic review and metaanalysis. *Int J Impot Res* 2004;16:1-13.
38. McMahon CG, Giuliano F, Dean J, Hellstrom WJ, Bull S, Tesfaye F, et al. Efficacy and safety of dapoxetine in men with premature ejaculation and concomitant erectile dysfunction treated with a phosphodiesterase type 5 inhibitor: Randomized, placebo-controlled, phase III study. *J Sex Med* 2013;10:2312-2325. doi: 10.1111/jsm.12236.
39. McMahon CG, Althof SE, Kaufman JM, Buvat J, Levine SB, Aquilina JW, et al. Efficacy and safety of dapoxetine for the treatment of premature ejaculation: Integrated analysis of results from five phase 3 trials. *J Sex Med* 2011;8:524-539. doi: 10.1111/j.1743-6109.2010.02097.x.
40. Waldinger MD, Zwinderman AH, Olivier B, Schweitzer DH. The majority of men with lifelong premature ejaculation prefer daily drug treatment: An observation study in a consecutive group of Dutch men. *J Sex Med* 2007;4:1028-1037.
41. Laumann EO, Nicolosi A, Glasser DB, Paik A, Gingell C. Sexual problems among women and men aged 40–80 y: prevalence and correlates identified in the Global Study of Sexual Attitudes and Behaviors. *Int J Impot Res* 2005;17(1):39-57.
42. McMahon CG, Stuckey B, Andersen ML. Efficacy of Viagra: Sildenafil citrate in men with premature ejaculation. *J Sex Med* 2005;2(3):368-375.
43. Asimakopoulos AD, Miano R, Finazzi Agro E, Vespasiani G, Spera E. Does current scientific and clinical evidence support the use of phosphodiesterase type 5 inhibitors for the treatment of premature ejaculation? A systematic review and meta-analysis. *J Sex Med* 2012;9:368-375. doi: 10.1111/j.1743-6109.2011.02628.x.
44. Frink MC, Hennies HH, Englberger W, Haurand M, Wilffert B. Influence of tramadol on neurotransmitter systems of the rat brain. *Arzneimittelforschung* 1996;46:1029-1036.
45. Safarinejad MR, Hosseini SY. Safety and efficacy of tramadol in the treatment of premature ejaculation: A double-blind, placebo-controlled, fixed-dose, randomized study. *J Clin Psychopharmacol* 2006;26:27-31.
46. Salem EA, Wilson SK, Bissada NK, Delk JR, Hellstrom WJ, Cleves MA. Tramadol HCL has promise in on-demand use to treat premature ejaculation. *J Sex Med* 2008;5:188-193.
47. Alghobary M, El-Bayoumy Y, Mostafa Y, Mahmoud el-HM, Amr M. Evaluation of tramadol on demand versus daily paroxetine as a long-term treatment of lifelong premature ejaculation. *J Sex Med* 2010;7(8):2860-2867. doi: 10.1111/j.1743-6109.2010.01789.x
48. Arletti R, Bazzani C, Castelli M. Oxytocin improves male copulatory performance in rats. *Horm Behav* 1985;19:14-20.
49. Argiolas A, Collu M, D'Aquila P, Gessa GL, Melis MR, Serra G. Apomorphine stimulation of male copulatory behavior is prevented by the oxytocin antagonist d(CH<sub>2</sub>)<sub>5</sub> Tyr(Me)-Orn<sup>8</sup>-vasotocin in rats. *Pharmacol Biochem Behav* 1989;33:81-83.
50. Yang DY, Ko K, Lee WK, Park HJ, Lee SW, Moon KH, et al. Urologist's Practice Patterns Including Surgical Treatment in the Management of Premature Ejaculation: A Korean Nationwide Survey. *World J Mens Health* 2013;31(3):226-231. doi: 10.5534/wjmh.2013.31.3.226.
51. Shi WG, Wang XJ, Liang XQ, Liu ZQ, Huang MJ, Li SQ, et al. Selective resection of the branches of the two dorsal penile nerves for primary premature ejaculation. *Zhonghua Nan Ke Xue* 2008;14(5):436-438.
52. Zhang CY, Li XH, Yuan T, Zhang HF, Liu JH, Ye ZQ. Regional anatomy of the dorsal penile nerve and its clinical significance. *Zhonghua Nan Ke Xue* 2009;15(2):130-133.
53. Gao J, Xu C, Zhang J, Liang C, Su P, Peng Z, et al. Effects of adult male circumcision on premature ejaculation: results from a prospective study in China. *Biomed Res Int* 2015;2015:417846. doi:10.1155/2015/417846.
54. Аляев Ю.Г., Ахведиани Н.Д. Сравнение эффективности селективной пенильной денервации и циркумцизии при первичной преждевременной эякуляции. *Урология* 2016;(1-S1):60-64
55. Kwak TI, Jin MH, Kim JJ, Moon DG. Long-term effects of glans penis augmentation using injectable hyaluronic acid gel for premature ejaculation. *Int J Impot Res* 2008;20(4):425-8. doi: 10.1038/ijir.2008.26

## References (54)

54. Alyaev Yu.G., Ahvediani N.D. Sravnenie effektivnosti selektivnoy penilnoy denervatsii i tsirkumtsizii pri pervichnoy prezhdevremennoy eyakulyatsii.

[Comparing efficacy of selective penile denervation and circumcision for primary premature ejaculation]. *Urologiya* 2016;(1-S1):60-64 (In Russian)

# НОВАЯ ЭРА ДОЛГОГО СЕКСА



Подробная информация  
на [www.primaxetin.ru](http://www.primaxetin.ru)

и интернет-сервисах:

[www.apteka.ru](http://www.apteka.ru)  
[www.eapteka.ru](http://www.eapteka.ru)

[www.piluli.ru](http://www.piluli.ru)  
[www.zdravcity.ru](http://www.zdravcity.ru)



- Увеличивает продолжительность полового акта до 3 раз<sup>1</sup>
- Без синдрома отмены<sup>2</sup>
- Прием по необходимости 1 раз в сутки<sup>2</sup>

**obl pharm**

ИНФОРМАЦИЯ ДЛЯ СПЕЦИАЛИСТОВ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

<sup>1</sup> McMahon CG, Althof SE, Kaufman JM et al. (2011). Efficacy and safety of dapoxetine for the treatment of premature ejaculation: integrated analysis of results from five phase 3 trials. *The Journal of Sexual Medicine* 8: 524-39. <sup>2</sup> Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Примаксетин®. АО «ФП «Оболенское». Россия, Московская область, пос. Оболенск. Тел: (4967) 36-01-07. Регистрационное Удостоверение ЛП-003857 от 27.09.2016.

# Оценка жесткости полового члена с использованием магнитодинамического индикатора давления

С.В. Иванов<sup>1</sup>, А.В. Краснов<sup>1</sup>, С.С. Иванов<sup>2</sup>, Б.Ю. Александров<sup>2</sup>, Н.Г. Пилецкий<sup>3</sup>, Р.С. Овчинников<sup>2</sup>, Ю.А. Матвиенко<sup>2</sup>, И.А. Пятницкий<sup>2</sup>, А.Н. Шварц<sup>2</sup>, Е.Ю. Харламов<sup>4</sup>

<sup>1</sup> Научный клинический центр ОАО «Российские железные дороги», Москва

<sup>2</sup> Медицинский центр при ЗАО «Ростагроэкспорт», Москва

<sup>3</sup> ООО «РАМЕД»

<sup>4</sup> Университет Осло, Отдел Информатики, Норвегия

## Сведения об авторах:

Иванов С.В. – д.м.н., профессор, зав. отделением функциональной диагностики Научного клинического центра ОАО «Российские Железные Дороги», e-mail: ivsv55@mail.ru

Ivanov S.V. – Dr. Sc., professor, chief of the Functional diagnostics department at the National hospital centre of «Russian Railways» JSC, e-mail: ivsv55@mail.ru

Краснов А.В. – к.м.н., врач отделения урологии Научного клинического центра ОАО «РЖД», e-mail: medaleks@rambler.ru

Krasnov A.V. – PhD, urologist at the Urology department at the National hospital centre of «Russian Railways» JSC, e-mail: medaleks@rambler.ru

Иванов С.С. – к.м.н., кардиолог медицинского центра при ЗАО «Ростагроэкспорт», доцент кафедры функциональной и лучевой диагностики ФНМО РУДН, e-mail: ua3shm@mail.ru

Ivanov S.S. – PhD, Cardiologist at the Medical centre «RostAgroExport»; Assistant Professor at the Functional and radiation diagnostics department at the Faculty of continued medical education at PFUR, e-mail: ua3shm@mail.ru

Александров Б.Ю. – врач медицинского центра при ЗАО «Ростагроэкспорт», e-mail: raemed@mail.ru

Aleksandrov B.Y. – physician at the medical centre «RostAgroExport», e-mail: raemed@mail.ru

Пилецкий Н.Г. – генеральный директор ООО «РАМЕД» (г. Рязань)

Piletskiy N.G. – General Director of «RAMED» Ltd. (Ryazan)

Овчинников Р.С. – к.м.н., зам. главного врача медицинского центра при ЗАО «РостагроЭкспорт», e-mail: romzec@yandex.ru

Ovchinnikov R.S. – PhD, Deputy Head physician of the Medical centre «RostAgroExport», e-mail: romzec@yandex.ru

Матвиенко Ю.А. – заместитель главного врача медицинского центра при ЗАО «Ростагроэкспорт», e-mail: speed200@yandex.ru

Matvienko Y.A. – deputy Head physician of the Medical centre «RostAgroExport», e-mail: speed200@yandex.ru

Пятницкий И.А. – врач медицинского центра при ЗАО «Ростагроэкспорт», e-mail: iapyatnitskiy@gmail.com

Pyatnitskiy I.A. – physician at the medical centre «RostAgroExport», e-mail: iapyatnitskiy@gmail.com

Шварц А.Н. – инженер медицинского центра при ЗАО «Ростагроэкспорт», e-mail: raemed@mail.ru

Schwarz A.N. – engineer at the Medical centre «RostAgroExport», e-mail: raemed@mail.ru

Харламов Е.Ю. – доктор наук, профессор, университет Осло, Департамент Информатики, e-mail: evgeny.kharlamov@ifi.uio.no

Kharlamov E. – PhD, Associate Professor, Department of Informatics, University of Oslo, e-mail: evgeny.kharlamov@ifi.uio.no

Наиболее полная оценка степени ригидности полового члена невозможна без объективного определения жесткости органа [1]. Основным параметром, обуславливающим жесткость полового члена, является внутрикавернозное давление крови [1]. Величины внутрикавернозного давления являлись бы идеальными показателями жесткости. Однако такую оценку можно провести только инвазивно. Существуют косвенные методы оценки внутрикавернозного давления [1-3]. Для реализации этих методов необходим набор аппаратуры, включающий компьютер, датчики давления, манжетки (или кольца), одевающиеся на половой член. Это затрудняет использование метода в повседневной андрологической практике. Существует объективный метод оценки аксиальной (продольной) упругости, заключающийся в продольной компрессии спе-

циальными приборами на головку полового члена в состоянии эрекции до получения изгиба органа [4,5]. Для определения аксиальной упругости может быть использован простой, но не очень точный метод, основанный на вычислении соотношения диаметра (D) к длине (L) полового члена в состоянии эрекции [6,7]. Было показано, что соотношение D/L высоко коррелирует с кавернозным давлением крови [7]. При отсутствии специальных приборов для определения жесткости полового члена в андрологической практике используется пальпация органа при фармакологически вызванной эрекции. I. Goldstein и соавт. было выделено 4 степени твердости полового члена [8]. Первую степень твердости сравнивают с упругостью щеки, вторую – с упругостью кончика носа, третью – с ладонью и четвертую – с твердостью лба.

В результате поиска объективных и простых методов оценки же-

сткости тканей был выявлен метод измерения внутриглазного давления через веко с помощью магнитодинамического индикатора. Указанному методу свойственна высокая точность, он реализован на недорогом портативном приборе, который прост в эксплуатации и не требует специальных навыков. Прибор выпускается для индивидуального использования самими пациентами. Это создало предпосылки для изучения возможностей данного метода в объективной оценке жесткости полового члена.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Обследовано 90 мужчин в возрасте от 26 до 69 лет (средний возраст составил  $47,5 \pm 1,25$  лет). Все исследуемые заполняли опросник МИЭФ (международный индекс эректильной функции). Данные опросника у 38 человек указывали на нормальную эректильную функцию.



Эректильная дисфункция (ЭД) отмечена у 52 пациентов: у 10 – легкая, у 16 – умеренная и у 26 – значительная. По шкале твердости I. Goldstein 26 пациентам можно было поставить 4 степень твердости, 33 – третью, 28 – вторую и трем – первую.

Всем исследуемым проведен фармакологический тест с внутрикавернозной инъекцией 10 мкг Альпростадил Е1. В исходном состоянии и во время фармакологического теста проводилось исследование кровотока в кавернозных, дорзальных артериях, и в дорзальной вене полового члена с помощью дуплексного сканирования на приборе Sequoia 512 (Simens-Acuson). В нашей работе полученные данные скорости кровотока использовались для определения достижения фазы ригидности или наибольшего кровенаполнения при отсутствии ригидности (по исчезновению в кавернозных артериях антеградного диастолического кровотока, появлению ретроградного диастолического кровотока, появлению максимальной величины резистивного индекса) [9].

В вялом состоянии и после достижения фазы ригидности или наибольшего кровенаполнения проводилось измерение жесткости полового члена с помощью серийного магнитодинамического индикатора внутриглазного давления ИГД-03 производства АО «ГРПЗ» (Россия), доработанного его разработчиками в части программного обеспечения (рис. 1). Принцип действия индикатора основан на магнитодинамическом способе формирования дозированного импульса движения подвижному штоку, взаимодействующего с упругой поверхностью. Для

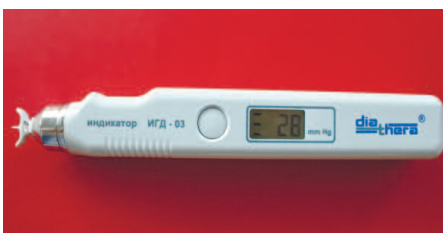


Рис. 1. Магнитодинамический индикатор давления

измерения внутриглазного давления прибор откалиброван в мм рт.ст. После доработки для целей исследования количественные показания прибора приняли считать в относительных единицах.

Измерения проводились на дорзальной поверхности каждого кавернозного тела полового члена в проксимальном, среднем и дистальном отделах, и аналогично по ходу спонгиозного тела. Вычислялось среднее значение по трем отделам для каждого кавернозного тела.

Хранение данных и статистическая обработка осуществлялись с использованием пакета компьютерных программ Microsoft Access 2003, Microsoft Excel 2003. Анализируемые величины по группам представлены в виде  $M \pm m$ , где  $M$  – среднее значение,  $m$  – ошибка среднего. Достоверность различий определялась по  $t$ -критерию Стьюдента [10]. Данные считались статистически достоверными при значении  $p < 0,05$ . Для поиска границ между распределениями индивидуальных величин использовалось линейное решающее правило Р. Фишера [10].

В исследовании использовались стандартные методы определения чувствительности, специфичности и прогностической ценности.

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Изучение возможностей оценки жесткости полового члена с использованием магнитодинамического индикатора давления (индикатор) проводили путем сопоставления результатов данного метода с данными клинической оценки твердости по шкале твердости I. Goldstein и данными оценки аксиальной упругости, определяемой по соотношению диаметра полового члена к длине (D/L) во время эрекции.

Результаты оценки жесткости полового члена в вялом состоянии представлены в таблице 1.

Из таблицы видно, что величины жесткости кавернозных тел в вялом состоянии не отличаются в правом и левом кавернозном теле, и практически одинаковы в группах с различной степенью твердости. Величины жесткости спонгиозного тела также не различались в исследуемых группах. По сравнению с кавернозными телами были недостоверно более высокие значения ( $p > 0,05$ ).

Из полученных результатов также следует, что в вялом состоянии ткани полового члена имеют одинаковую жесткость, независимо от степени твердости при последующей эрекции.

Результаты оценки жесткости в состоянии эрекции представлены в таблице 2.

Таблица 1. Величины жесткости полового члена ( $M \pm m$ ) в вялом состоянии в зависимости от степеней твердости во время фармакологической эрекции по шкале твердости I. Goldstein

| Группы по степени твердости | Правое кавернозное тело | Левое кавернозное тело | Спонгиозное тело |
|-----------------------------|-------------------------|------------------------|------------------|
| 1-2                         | 13,1±0,50               | 13,3±0,52              | 16,4±0,67        |
| 3                           | 14,0±0,46               | 12,8±0,58              | 15,4±0,60        |
| 4                           | 13,7±0,63               | 13,4±0,68              | 16,7±0,84        |
| Достоверность               | Все $p > 0,05$          | Все $p > 0,05$         | Все $p > 0,05$   |

Таблица 2. Величины жесткости полового члена ( $M \pm m$ ) при фармакологической эрекции в зависимости от степеней твердости по шкале твердости I. Goldstein

| Группы по степени твердости | Правое кавернозное тело   | Левое кавернозное тело  | Спонгиозное тело  |
|-----------------------------|---|---|---|
| 1-2                         | 23,5±1,1  | 24,6±1,2  | 20,9±0,79   |
| 3                           | 43,3±3,0  | 47,1±2,6  | 23,8±1,83   |
| 4                           | 58,5±3,0  | 60,2±2,65   | 27,0±1,83   |
| Достоверность               | 1-2 и 3 ст. $p < 0,001$<br>3 и 4 ст. $p < 0,001$<br>1-2 и 4 ст. $p < 0,001$ | 1-2 и 3 ст. $p < 0,001$<br>3 и 4 ст. $p < 0,001$<br>1-2 и 4 ст. $p < 0,001$ | 1-2 и 3 ст. $p < 0,001$<br>3 и 4 ст. $p < 0,001$<br>1-2 и 4 ст. $p < 0,001$ |

В состоянии эрекции величины жесткости в кавернозных телах статистически достоверно возрастают при увеличении степени твердости по шкале твердости I. Goldstein. Различий между кавернозными телами не наблюдается ( $p>0,05$ ).

Наблюдается тенденция к возрастанию жесткости в спонгиозном теле полового члена при возрастании степени твердости, определенной клинически. Статистически достоверно различаются только группы с 1-2 и 4 степенями. При этом величины жесткости в спонгиозном теле достоверно ниже ( $p<0,001$ ) по сравнению с кавернозными телами при 3 и 4 степени твердости.

Более низкая жесткость в спонгиозном теле по сравнению с кавернозными телами логично может объясняться более тонкой белочной оболочкой, отличающейся от кавернозных тел одним слоем волокон, и в связи с этим, более низким давлением крови [1].

Определение степени ригидности полового члена по соотношению диаметра полового члена к длине (D/L) относится уже к объективной оценке жесткости. Этот параметр отражает продольную (аксиальную) жесткость или упругость, т.е. степень податливости органа на изгиб при давлении на головку. Величины D/L хорошо коррелируют с кавернозным давлением ( $r=0,942$ ) [7]. Чем ниже величины D/L, тем выше кавернозное давление.

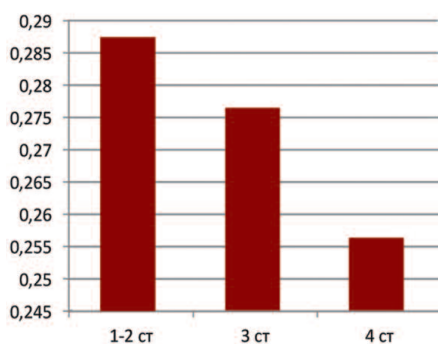


Рис. 2. Зависимость величин показателя аксиальной упругости D/L от степеней твердости по шкале I. Goldstein.

По вертикальной оси – значения D/L, по горизонтальной – группы пациентов с различной степенью твердости. Достоверность: 1-2 ст. и 3 ст.  $p<0,05$ ; 1-2 ст. и 4 ст.  $p<0,001$ ; 3 и 4 ст.  $p<0,001$

В связи с этим, представляло интерес изучение зависимости величин показателя D/L от клинически определенных степеней твердости по шкале твердости I. Goldstein. Результаты представлены на рисунке 2.

Из рисунка видно, что с увеличением степени жесткости, определенной пальпаторно, статистически достоверно уменьшаются величины D/L, свидетельствуя об объективном нарастании аксиальной упругости.

Хорошая корреляция между клинической оценкой жесткости и объективными показателями указывает на достаточно адекватную оценку жесткости полового члена пальпаторно врачом в нашем исследовании. В связи с этим, приведенные выше результаты зависимости оценки жесткости индикатором от степеней твердости по шкале твердости I. Goldstein являются высоко достоверными.

Учитывая хорошую корреляцию показателя D/L с кавернозным давлением [7], пациенты были распределены на 3 группы. В 1 группу были включены 28 человек с величинами D/L менее 0,26, что соответствовало кавернозному давлению выше 90 мм рт. ст. [9]. Такой диапазон кавернозного давления характеризует жесткость, достаточную для введения полового члена во влагалище.

Во 2 группу были включены 32 пациента с величинами D/L от 0,26 до 0,289, что соответствовало кавернозному давлению от 60 до 90 мм рт. ст. [9]. При таком давлении возникают трудности с введением во влагалище.

В третью группу были включены 30 пациентов с величинами D/L 0,29 и более, что соответствовало кавернозному давлению ниже 60 мм рт. ст. [9]. Такое кавернозное давление не позволяет осуществить введение полового члена.

В сформированных группах изучались результаты оценки жесткости полового члена по индикатору.

Данные представлены на рисунке 3.

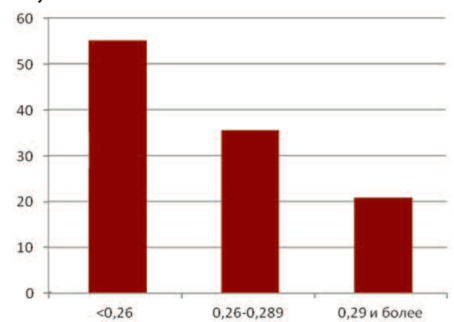


Рис. 3. Величины жесткости полового члена при фармакологической эрекции в зависимости от величин D/L.

По вертикальной оси – величина жесткости полового члена в отн. ед. по индикатору, по горизонтальной – группы пациентов с различным значением D/L. Достоверность: 1-2 ст. и 3 ст.  $p<0,05$ ; 1-2 ст. и 4 ст.  $p<0,001$ ; 3 и 4 ст.  $p<0,001$

С увеличением значений D/L наблюдается достоверное уменьшение величин жесткости по индикатору. В группе с D/L менее 0,26 жесткость составляла  $59,8\pm 4,4$  ед., с D/L от 0,26 до 0,289 –  $40,3\pm 2,0$  ед., с D/L 0,29 и более –  $23,8\pm 1,8$  ед.

Результаты свидетельствуют о косвенном отражении кавернозного давления величинами жесткости, полученными с использованием индикатора.

Все представленные результаты показали, что использование магнитодинамического индикатора давления перспективно для объективной оценки жесткости полового члена.

Это создало предпосылки для выделения по результатам предлагаемого метода объективных классов (степеней) жесткости полового члена, что является важным для клинической практики.

Для выделения классов жесткости были использованы результаты измерения индикатором в тех же группах пациентов с различными значениями D/L.

Для выделения класса с наибольшей жесткостью (3 класса) необходимо было определить пороговую величину, которая с наибольшей вероятностью косвенно указывала бы на наличие кавернозного давления выше 90 мм рт.ст. Поиск порогового значения был осуществлен при сравнении распределений индивиду-

альных величин жесткости по индикатору в группах с  $D/L < 0,26$  и  $D/L = 0,26-0,289$ .

Напомним, что при  $D/L < 0,26$  – кавернозное давление выше 90 мм рт.ст., а при  $D/L = 0,26-0,289$  кавернозное давление соответствует диапазону от 60 до 90 мм рт.ст. [9].

Распределение индивидуальных величин жесткости в указанных группах представлено на рис. 4.

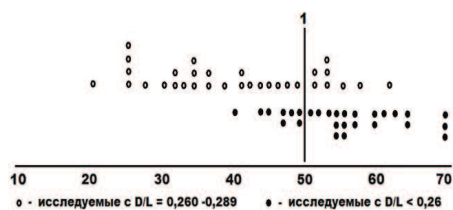


Рис. 4. Сравнение распределений индивидуальных величин жесткости в группах с  $D/L < 0,26$  и  $D/L = 0,26-0,289$ .

По горизонтальной оси – величины жесткости в отн.ед.

Для поиска порогового значения жесткости по данным индикатора использовалась логика линейного решающего правила Р. Фишера, разграничивающего распределение индивидуальных величин жесткости в изучаемых группах с минимальным количеством ошибок. Был проведен последовательный анализ различных пороговых величин жесткости с подсчетом количества ошибочных решений (рис. 4).

На рисунке показано, что оптимальной границей между распределениями явилось значение жесткости, равное 50 ед., при котором было минимальное количество ошибок разграничения (23,2%) между распределениями: по 8 чел. из каждой группы пересеклись с соседним распределением.

Диагностическая чувствительность, специфичность и положительная прогностическая ценность

этого порогового значения составили, соответственно, 79%, 80% и 73%. Отрицательная прогностическая ценность – 80%. Следовательно, значение жесткости, равное 50 ед. и выше, будет косвенно свидетельствовать с вероятностью 73% о внутрикавернозном давлении выше 90 мм рт.ст., а значения ниже 50 ед. – о давлении ниже 90 мм рт.ст. с вероятностью 80%.

Для выделения класса с наименьшей жесткостью (1 класса) необходимо было определить пороговую величину по данным индикатора, которая с наибольшей вероятностью косвенно указывала бы на наличие кавернозного давления ниже 60 мм рт.ст. Поиск порогового значения был осуществлен аналогично при сравнении распределений индивидуальных величин жесткости в группах с  $D/L \Rightarrow 0,29$  и  $D/L = 0,26-0,289$ . Напомним, что при  $D/L \Rightarrow 0,29$  – кавернозное давление меньше 60 мм рт.ст. [9].

Было установлено, что оптимальной границей между распределениями явилось значение жесткости, равное 25 ед. Диагностическая чувствительность, специфичность и положительная прогностическая ценность такого критерия составили, соответственно, 60%, 97% и 95%. Это указывало на то, что пороговое значение жесткости, равное 25 ед. и ниже будет косвенно свидетельствовать о кавернозном давлении ниже 60 мм рт.ст. с вероятностью 95%.

Таким образом, были найдены пороговые значения для классов с наименьшей (1-ый) и наибольшей (3-ий) жесткостью по результатам индикатора. Первый класс характеризуется значениями ниже 25, третий класс – значениями 50 ед. и

выше. Диапазон от 25 до 50 ед., к которому относились значения 72% пациентов группы с  $D/L = 0,26-0,289$ , можно охарактеризовать как 2 класс со средней степенью жесткости, соответствующей кавернозному давлению от 60 до 90 мм рт.ст.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В результате проведенных исследований изучены возможности объективной оценки жесткости полового члена с помощью магнитодинамического индикатора давления, который применялся ранее для измерения внутриглазного давления. Величины жесткости полового члена, полученные с помощью индикатора, хорошо коррелировали со степенью твердости по шкале твердости I. Goldstein, с косвенными значениями аксиальной упругости, определенной по соотношению диаметра полового члена к его длине. Это позволило на основании количественных измерений индикатором разработать объективную классификацию жесткости полового члена при эрекции. Первый класс характеризуется значениями ниже 25 ед. (наименьшая жесткость), второй – значениями от 25 до 50 ед., третий – значениями выше 50 ед. (нормальная жесткость).

Проведенные исследования показали практическую возможность и ценность использования магнитодинамического индикатора давления для оценки жесткости полового члена. Прибор прост в использовании и может быть полезен в повседневной врачебной практике. Как уже говорилось ранее, прибор может быть использован не только врачом, но и самим пациентом. ■

**Ключевые слова:** магнитодинамический индикатор давления, жесткость полового члена, шкала I. Goldstein, аксиальная упругость, объективные классы жесткости.

**Key words:** magnetodynamic pressure indicator, the rigidity of the penis, I. Goldstein score, axial elasticity, objective classes of rigidity.



**Резюме:**

**Введение.** Актуальным до настоящего времени остается объективная инструментальная оценка жесткости полового члена для определения степени ригидности. Цель данной работы заключалась в изучении возможностей магнитодинамического индикатора давления (индикатор) в оценке жесткости полового члена.

**Материалы и методы.** Обследовано 90 мужчин в возрасте от 26 до 69 лет. Эректильная дисфункция по опроснику МИЭФ выявлена у 52 пациентов. По шкале твердости I. Goldstein у 26 пациентов была четвертая степень, у 33 – третья, у 28 – вторая и у 3 – первая. Всем исследуемым проведен фармакологический тест с внутрикавернозной инъекцией 10 мкг Альпростадил Е1. В вялом состоянии и после достижения фазы ригидности или наибольшего кровенаполнения проводилось измерение жесткости полового члена с помощью серийного магнитодинамического индикатора внутриглазного давления ИГД-03 производства АО «ГРПЗ» (Россия).

**Результаты.** По результатам индикатора в вялом состоянии ткани полового члена имели одинаковую жесткость, независимо от степени твердости при последующей эрекции и колебались в пределах 12- 14 ед. В состоянии эрекции величины жесткости в кавернозных телах статистически достоверно возрастали при увеличении степени твердости по шкале I. Goldstein и были соответственно равны 23 – 24 ед. при 1- 2 степени, 43 – 47 ед. при 3, и 58 – 60 при 4 степени. Наблюдалась тенденция к возрастанию жесткости в спонгиозном теле при возрастании степени твердости от 20 при 1-2 степени до 27 ед. при 4 степени. Величины жесткости в кавернозных телах статистически достоверно возрастали при увеличении аксиальной упругости – уменьшении соотношения диаметра полового члена к длине (D/L). В группе с D/L менее 0,26 жесткость составляла  $59,8 \pm 4,4$  ед., с D/L от 0,26 до 0,289 –  $40,3 \pm 2,0$  ед., с D/L 0,29 и более –  $23,8 \pm 1,8$  ед. По результатам использования магнитодинамического индикатора давления было выделено 3 объективных класса жесткости полового члена. Первый класс характеризуется величинами ниже 25 ед. (наименьшая жесткость), второй – величинами от 25 до 50 ед., третий – величинами выше 50 ед. (нормальная жесткость).

**Заключение.** Проведенные в данной работе исследования показали практическую возможность и ценность использования магнитодинамического индикатора давления для оценки жесткости полового члена.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Summary:****Assessment of the rigidity of penis using magnetodynamic pressure indicator**

S.V. Ivanov, A.V. Krasnov, S.S. Ivanov, B.Yu. Alexandrov, N.G. Piletskiy, R.S. Ovchinnikov, Yu.A. Matvienko, I.A. Pyatnitskiy, A.N. Schwarz, E. Kharlamov

**Introduction.** An objective instrumental assessment of the rigidity of the penis to determine its degree still remains relevant nowadays. The aim of this work was to study the capabilities/possibilities of the magnetodynamic pressure indicator in assessing the rigidity of the penis.

**Materials and methods.** 90 men aged 26 to 69 years were examined. Erectile dysfunction was detected in 52 patients using the IIEF questionnaire. According to the I. Goldstein erection hardness score, 26 patients had fourth degree, 33 had the third, 28 - the second and 3 - the first. All participants underwent a pharmacological test with intracavernous injection of 10 µg of Alprostadil E1. In the sluggish state and after reaching the phase of rigidity or the largest blood filling, the rigidity of the penis was measured using a manufacturing magnetodynamic indicator of intraocular pressure IGD-03 produced by public company RSIE (Russia).

**Results.** According to the indicator, the tissues of the penis had the same rigidity in the sluggish state regardless of the degree of hardness during erection, and ranged from 12 to 14 units. In the state of erection, the rigidity values inside the cavernous bodies [statistically] significantly increased according to the I. Goldstein erection hardness score and were respectively 23 - 24 units at 1st and 2nd degrees, 43 - 47 units at 3rd and 58 - 60 at 4th. The tendency to the growth of rigidity in the spongy body with the increase in the hardness score from 20 at 1st and 2nd degrees to 27 units with 4 degrees was observed. The rigidity values inside the cavernous bodies [statistically] significantly increased with increasing axial elasticity - the reducing of the diameter to length ratio of the penis (D / L). In the group with D / L less than 0.26, the rigidity was  $59.8 \pm 4.4$  units, with D / L from 0.26 to 0.289 -  $40.3 \pm 2.0$  units, with 0.29 and more -  $23.8 \pm 1.8$  units. Three objective classes of penis rigidity were identified using the magnetodynamic pressure indicator. The first class is characterized by values below 25 units (the smallest rigidity), the second – by values from 25 to 50 units, the third – by values above 50 units (normal rigidity).

**Conclusion.** The data provided in this article showed the practical capability/possibility and value of using a magnetodynamic pressure indicator to assess the rigidity of the penis.

Authors declare lack of the possible conflicts of interests.

**ЛИТЕРАТУРА**

1. Textbook of Erectile Dysfunction. Second Edition. [Editors: C.C. Carson, R.Kirby, I. Goldstein, M. Wyllie]. London : Informa Healthcare, 2009, 548 p.
2. Lavoisier P, Courtois F, Proulx J, Durand LG, de Carufel F. Validation of a non-invasive device to measure intracavernous pressure as an index of penile rigidity. *Br J Urol* 1990; 65(6):624-8.
3. Lavoisier P, Roy P, Dantony E, Watrelot A, Ruggeri J, Dumoulin S. Pelvic-floor muscle rehabilitation in erectile dysfunction and premature ejaculation. *Phys Ther* 2014; 94(12):1731-43. doi: 10.2522/ptj.20130354.
4. Barbará M.R. Digital inflection rigidometry in the study of erectile dysfunction. A new technique. *Arch Esp Urol* 1996; 49(3):221-7.
5. Dehò F, Saccà A, Fabbri F, Gallina A, Briganti A, Rokkas K et al. Digital inflection rigidometry and penile dynamic colour doppler ultrasound: Analysis and correlations. *Journal of Andrological Sciences* 2009; 16 (2-3): 108-111.
6. Udelson D. Biomechanics of male erectile function. *J R Soc Interface* 2007; 4 (17): 1031-1047. DOI: 10.1098/rsif.2007.0221
7. Hatzichristou DG, Hatzimouratidis K, Tzortzis V, Apostolidis A, Bekos A, Ioannidis E. Normal hemodynamic parameters do not always predict the presence of a rigid erection: a quantitative assessment of functional erectile impairment. *Int J Impot Res* 2003; 15(2):99-104. DOI:10.1038/sj.ijir.3900953
8. Goldstein I, Lue TF, Padma-Nathan H. Oral Sildenafil in the treatment of erectile dysfunction. *N Engl J Med* 1998; 338:1397-1404.
9. Sikka SC, Hellstrom WJG, Brock G, Morales AM. Standardization of vascular assessment of erectile dysfunction: standard operating procedures for duplex ultrasound. *J Sexl Med* 2013; 10 (1): 120-129. DOI: https://doi.org/10.1111/j.1743-6109.2012.02825.x
10. Платонов А.Е. Статистический анализ в медицине и биологии: задачи, терминология, логика, компьютерные методы. М.: Издательство РАМН 2000; 52 с.

**REFERENCES (10)**

Platonov A.E. Statisticheskij analiz v medicine i biologii: zadachi, terminologiya, logika, komp'yuternye metody [Statistical analysis in medicine and biology: tasks, terminology, logic, computer methods]. M.: Izdatel'stvo RAMN 2000; 52 s. (In Russian)

Межрегиональная общественная организация

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



# Интернет форум урологов



# Антиоксиданты в лечении пациентов с воспалительными заболеваниями мужской репродуктивной системы, осложненными экскреторно-токсической формой бесплодия

**С.В. Выборнов, Ф.Р. Асфандияров, К.С. Сеидов, В.А. Круглов**

ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России

## Сведения об авторах:

*Выборнов С.В. – к.м.н., ассистент кафедры урологии, ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Астрахань, e-mail: andro\_vibor@bk.ru*  
Vybornov S.V. – PhD, assistant of urology department of Astrakhan State Medical University, Astrakhan, e-mail: andro\_vibor@bk.ru

*Асфандияров Ф.Р. – д.м.н., доцент, заведующий кафедрой урологии, ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Астрахань, e-mail: drfa@rambler.ru*

*Асфандияров Ф.Р. – д.м.н., доцент, заведующий кафедрой урологии, ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Астрахань, e-mail: drfa@rambler.ru*

*Сеидов К.С. – к.м.н., доцент кафедры урологии, ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Астрахань, e-mail: kaflanseidov@yandex.ru*  
Seyidov K.S. – PhD, associate professor, urology department of Astrakhan State Medical University, Ministry of Health of Russia, Astrakhan, e-mail: kaflanseidov@yandex.ru

*Круглов В.А. – к.м.н., доцент кафедры урологии, ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России, e-mail: agma@astranet.ru*

*Kruglov V.A. – PhD, associate professor of urology department of Astrakhan State Medical University, Ministry of Health of Russia, e-mail: agma@astranet.ru*

**П**о данным ВОЗ частота бесплодия в браке составляет 15% в мире [1,2]. В России один из самых высоких показателей бесплодного брака 19-20% [3]. Роль мужского бесплодия в структуре бесплодного брака значительно переосмыслена в последние десятилетия, что во многом связано с ростом частоты встречаемости «мужского фактора», которая достигает 50% [2]. При этом мужское бесплодие остается малоизученным, а диагностические и лечебные алгоритмы далеки от совершенства, о чем может свидетельствовать высокая встречаемость, так называемой, идиопатической патоспермии 22-30% [2,4-6].

Сложности в диагностике и лечении мужского бесплодия, во многом обусловлены полиэтиологичностью данного состояния. Среди основных причин принято считать инфекционно-воспалительные заболевания органов малого таза и мошонки, варикоцеле, эндокринопатии, травмы, опухоли и аномалии развития мужской репродуктивной системы, генетические синдромы и др. [7].

Ввиду широкой распространенности воспалительные заболевания мужской репродуктивной системы

(уретрит, орхит, эпидидимит, простатит, везикулит), в том числе обусловленные инфекциями, передающимися половым путем (ИППП), представляют актуальную медико-социальную проблему, являются потенциально устранимой причиной экскреторно-токсической формы мужского бесплодия. Диагноз уретрита устанавливается с учетом картины заболевания и результатов мазка и соскоба из уретры (количество лейкоцитов в мазке >10 в поле зрения), орхита и эпидидимита – по данным УЗИ мошонки и клиническим проявлениям простатита и везикулита – на основании ТРУЗИ и лабораторных данных (количество лейкоцитов в секрете предстательной железы (ПЖ) >10 в поле зрения). Изменения в спермограмме при инфекционно-воспалительных заболеваниях мужских половых органов носят общий характер – содержание лейкоцитов >1 млн/мл, повышение вязкости спермы (вискозипатия), уменьшение количества и активно подвижных форм сперматозоидов (олиго- и астенозооспермия), а также увеличение процента патологических форм сперматозоидов (тератозооспермия) [7-9].

Одну из ведущих ролей в формировании патологических изменений в эякуляте при инфекционно-

воспалительных заболеваниях играет такой универсальный патогенетический фактор как окислительный стресс (ОС). Физиологический ОС – это фундаментальное условие функционирования аэробных клеточных систем. Около 95% потребляемого клеткой кислорода восстанавливается до воды в ее митохондриях путем окислительного фосфорилирования и синтеза АТФ. Оставшиеся 5% превращаются в активные формы кислорода или свободные радикалы (СР) [10,11]. Основным источником СР в эякуляте являются сперматозоиды, особенно с нарушенной морфологией, у которых снижен потенциал рождаемости, и продуцирующие больше СР, чем морфологически нормальные формы [12]. Другим мощным источником СР в эякуляте являются лейкоциты, которые продуцируют их до 1000 раз больше, чем сперматозоиды. Такой высокий уровень продукции СР необходим для реализации противомикробной и противовоспалительной функций. Активированные лейкоциты инфильтрируют ткани пораженного органа, продуцируя огромное количество СР, что, в свою очередь, обеспечивает гибель большинства инфекционных агентов. Лейкоцитоспер-



мия на фоне подтвержденной бактериоспермии достоверно сопровождается ухудшением оплодотворяющей способности эякулята, что наблюдается при инфекционно-воспалительных заболеваниях мужской половой системы, в частности при хронических простатитах [8,13,14].

В сперме существует антиоксидантная система защиты, состоящая из трех ключевых ферментов-антиоксидантов (супероксиддисмутаза, каталаза и глутатион-пероксидаза), а также неферментных факторов и низкомолекулярных соединений с антиоксидантным потенциалом (глутатион, пантотеновая кислота, коэнзим Q10, L-карнитин, витамины А, Е, С и В, минералы цинк, селен, хром, медь), которая обеспечивает оксидативный баланс эякулята [15].

При нарушении окислительного баланса, например при гиперпродукции СР, и/или недостаточной скорости их инактивации, а также при дефиците и/или истощении факторов антиоксидантной системы, «физиологический» ОС быстро и незаметно трансформируется в патологический, избыточный ОС – универсальный патогенетический механизм мужского бесплодия независим от его причины [13,16]. Патологический ОС негативно влияет на все этапы сперматогенеза: от активации сперматогоний до созревания спермиев. Наиболее критические нарушения происходят в мембранах сперматозоидов, в митохондриях (митохондриальная дисфункция и мутации митохондриальной ДНК) и генетическом аппарате сперматозоидов (мутации и фрагментация ядерной ДНК), что значительно снижает мужскую фертильность [17].

Лечение инфекционно-воспалительных заболеваний мужской половой системы, прежде всего, направлено на устранение инфекционного агента и воспаления. Среди микроорганизмов встречаются как передаваемые половым путем (*S. trachomatis*, *U. urealyticum*, *Mycoplasma sp.*, *M. genitalium*, и др.), так и пред-

ставители условно-патогенной кишечной микрофлоры (*E. coli*, *Klebsiella sp.*, *P. mirabilis*, *Enterococcus faecalis* и др.). Выбор антибиотика обусловлен его способностью проникать в органы мужской репродуктивной системы, спектром активности и чувствительности микроорганизма. В ПЖ и придатки яичек хорошо проникают фторированные хинолоны, тетрациклины и макролиды. Продолжительность курса зависит от локализации воспалительного процесса: при уретрите – 1 нед., орхоэпидидимите – 2 нед., простатите – 4-6 нед. (в особых случаях до 12 недель). При имеющейся возможности лечение проводят в соответствии с результатами микробиологического исследования с определением чувствительности к антибиотикам. Длительность контрольного периода после излечения уретрита и в случае бессимптомного носительства – не менее 3 недель, после терапии орхоэпидидимита – 3 мес. [18].

Следующий этап лечения – назначение антиоксидантов, способных связывать свободные радикалы. Использование антиоксидантов при ОС полезно для улучшения функции сперматозоидов и сохранения целостности ДНК (противодействие фрагментации ДНК) [19]. Антиоксидантными свойствами обладают: витамины А, Е, С, микроэлементы селен и цинк, карнитины, ко-энзим Q10, пентоксифиллин, а также растительные биофлавоноиды. Оптимальное сочетание различных антиоксидантов требует уточнения [18,19].

Цель настоящего исследования – оценить эффективность антиоксидантов в лечении пациентов с воспалительными заболеваниями мужской репродуктивной системы, осложненными экскреторно-токсической формой бесплодия, и оптимизация лечебных алгоритмов при данном состоянии.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В основе данного исследования – результаты обследования и лечения

63 пациентов, обратившихся в урологическую клинику ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» на базе ГБУЗ АО «Александро-Мариинская областная клиническая больница» и мужскую консультацию «Доктор – В», за период 2017-2018 гг. Это были мужчины в возрасте от 22 до 48 лет, средний возраст составил  $34,0 \pm 4,2$  года, с хроническим простатитом (n=42), хроническим уретритом (n=12), хроническим везикулитом (n=3), хроническим эпидидимитом (n=6), состоящие в бесплодном браке более 1 года.

Критериями включения пациентов в исследование являлись: наличие воспалительного заболевания репродуктивной системы (уретрит, или простатит, или везикулит, или эпидидимит), а также обнаружение патологических изменений в спермограмме (рН более 7,8, агглютинация сперматозоидов, снижение концентрации и подвижности сперматозоидов, увеличение количества патологических форм, количество лейкоцитов более 1 млн./мл).

При оценке объективного статуса исключались больные с варикоцеле, аномалиями уретры и органов мошонки, с гипогонадизмом и гиперпролактинемией. На основании полученных анамнестических данных и проведенного анкетирования было установлено, что жены всех исследуемых мужчин, признаны фертильными.

Обследование пациентов включало изучение жалоб и анамнестических данных, при этом использовалось тестирование с помощью опросников IPSS и NIH-CPSI. Все больные прошли обследование, включавшее спермограмму в соответствии с протоколом ВОЗ, микробиологическое исследование эякулята, пальцевое ректальное исследование ПЖ, трансректальное ультразвуковое исследование ПЖ (ТРУЗИ) и УЗИ органов мошонки, микроскопическое исследование секрета ПЖ (СПЖ), общий анализ крови и мочи, микроскопическое

исследование уретрального мазка и ПЦР-диагностика заболеваний, передающихся половым путем (ИППП).

Больные были разделены на две группы, основная – 39 (61,9%) пациентов, и контрольная – 24 (38,0%) пациента. Хронический простатит диагностирован у 24 (57,1%) больных основной группы, и 18 (28,5%) больных контрольной группы, хронический уретрит у 8 (12,6%) и 4 (6,3%), хронический везикулит у двух (3,1%) и одного (1,5%), хронический эпидидимит у 4 (6,3%) и двух (3,1%) соответственно. При обследовании у 45 (71,4%) пациентов выявлена бактериоспермия в титре  $10^4$  КОЕ/мл или более. Среди обнаруженных условно-патогенных микроорганизмов наиболее часто встречались: *E. coli* – 15 (23,8%), *Enterobacter spp.* – 12 (19,0%), *Enterococcus spp.* – 8 (12,6%), *Staphylococcus spp.* – 6 (9,5%), *Enterococcus faecalis* – 4 (6,3%). При исследовании на ИППП, инфицирование зафиксировано у 12 (30,7%) пациентов из основной группы и 8 (33,3%) в контрольной. *C. trachomatis* выявлена у 2 (3,1%) больных, *U. Urealyticum* – у 8 (12,6%), *M. hominis* – у 7 (11,1%), *M. genitalium* – у 3 (4,7%) больных.

Пациенты из контрольной группы (n=24) получали традиционную, этиотропную терапию, в кото-

рую входили антибиотики в соответствии с чувствительностью микроорганизмов и локализацией воспалительного процесса. Кроме антибиотиков, у пациентов с хроническим простатитом и везикулитом при наличии болевого синдрома, применялись суппозитории с нестероидными противовоспалительными средствами (индометацин по 100 мг, диклофенак натрия по 100 мг) 1 раз в сутки, продолжительностью 10 дней, а также селективный альфа-1 адреноблокатор по 10 мг в сутки продолжительностью 30 дней. Выбор альфа-1-адреноблокатора был обусловлен снижением вероятности ретроградной эякуляции, что, учитывая репродуктивные задачи пациентов, явилось решающим аргументом в данном исследовании.

Пациенты из основной группы (n=39), помимо вышеуказанной терапии, получали антиоксиданты. В качестве источника антиоксидантов нами был выбран БАД «Андрокомплекс СВ» российской компании ООО «Оптисалт», который применяли по 1 капсуле (по 650 мг) 2 раза в день в течение 90 дней. Выбор данного БАДа обусловлен, на наш взгляд, оптимальным содержанием входящих в его состав компонентов (табл.1).

Таблица 1. Состав биологически активной добавки «Андрокомплекс СВ»

| Активный компонент                           | Содержание в суточной дозе потребления (2 капсулы по 650 мг) |
|--|--|
| L – карнитин                                 | 350 мг   |
| L – аргинин                                  | 260 мг   |
| L – карнозин                                 | 114 мг   |
| Коэнзим Q10                                  | 13 мг  |
| Витамин А (ретинол)                          | 1 мг   |
| Витамин Е (альфа-токоферол)                  | 20 мг  |
| Витамин В2 (рибофлавин)                      | 1,6 мг   |
| Витамин D (холекальциферол)                  | 10 мг  |
| Витамин В6 (пиридоксин)                      | 2 мг   |
| Фолиевая кислота                             | 400 мг   |
| Марганец (глюконат)                          | 2 мг   |
| Цинк (цитрат)                                | 15 мг  |
| Селен (селекор С, органическая форма селена) | 70 мг  |

В качестве клинко-диагностических критериев улучшения репродуктивной функции мужчин при выявленных инфекционно-воспалительных заболеваниях мочеполовой системы были приняты: элиминация возбудителя ИППП; отсутствие или снижение титра условно-патогенных микроорганизмов в эякуляте менее  $10^3$  КОЕ/мл; отсутствие клинических симптомов заболевания; нормализация количества лейкоцитов в сперме, секрете ПЖ и мазке из уретры; восстановление фертильности спермы (количественные и качественные характеристики сперматозоидов); наступление беременности при отсутствии иных причин бесплодия.

Статистическая обработка полученных данных проводилась по методу Стьюдента, различия в показателях считали достоверными при  $p < 0,05$ .

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Жалобы на дискомфорт и болезненность в промежности, в области мошонки, в крестце, и при мочеиспускании предъявляли 48 (76,1%) пациентов из обеих групп (26 (41,2%) в основной, и 22 (34,9%) в контрольной). У остальных 15 (23,8%) заболевание протекало бессимптомно. После окончания противовоспалительной терапии у 45 (93,7%) пациентов из обеих групп жалобы полностью отсутствовали. У двух (4,1%) пациентов из основной группы и одного (2,0%) из контрольной отмечено уменьшение выраженности клинических симптомов.

Через месяц после лечения элиминация ИППП была достигнута у 11 (91,6%) пациентов из основной группы и у 8 (100%) – из контрольной. У одного (8,3%) больного в контрольном исследовании методом ПЦР диагностики вновь обнаружены *M. genitalium*, в связи с чем пациенту проведен повторный курс лечения со сменой антибиотика и с назначением физиотерапевтического лечения.

У 30 (66,6%) пациентов из обеих групп, в повторном бактериологическом исследовании эякулята бактериоспермия не выявлена, у 8 (17,7%) больных из основной группы и 7(15,5%) из контрольной титр условно-патогенных микроорганизмов в эякуляте снизился менее  $10^3$  КОЕ/мл.

На фоне проводимого лечения была отмечена следующая динамика результатов спермограмм (табл. 2). У всех пациентов в обеих группах количество лейкоцитов в эякуляте снизилось до  $<1$  млн/мл, нормализовалась вязкость спермы. Однако, у пациентов основной группы, изменение концентрации, подвижности и количества морфологически нормальных форм сперматозоидов отмечено со значительно большей

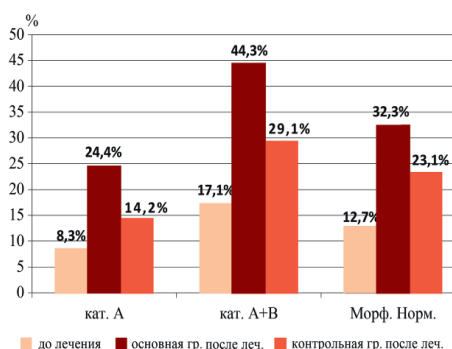


Рис. 1. Изменение подвижности и количества морфологически нормальных форм сперматозоидов в основной и контрольной группах

положительной динамикой по сравнению с контрольной группой (рис. 1).

Полученные результаты свидетельствуют, что проведение комплексного лечения инфекционно-воспалительных заболеваний мужской репродуктивной системы, направленное, прежде всего, на элиминацию возбудителя, приводит к нормализации показателей спермограммы у пациентов с экскреторно-токсическим бесплодием, как при бактериоспермии обусловленной условно-патогенной микрофлорой, так и при ИППП.

В результате проведенного исследования было установлено, что применение БАД «Андроконкомплекс СВ» как источника антиоксидантов у пациентов с воспалительными заболеваниями мужской репродуктивной системы, осложненной экскреторно-токсической формой бесплодия, увеличивает долю морфологически нормальных форм сперматозоидов в полтора раза, при этом концентрация сперматозоидов и доля прогрессивно подвижных форм (А+В) увеличивается более, чем в 2 раза.

По данным телефонного опроса наблюдавшихся мужчин, проведенного через 2-4 месяца после окончания лечения, было установлено, что у партнерш 18 (46,1%) па-

циентов основной группы наступила беременность. У партнерш пациентов из контрольной группы беременность наступила у 6 (25%).

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Воспалительные заболевания органов репродуктивной системы, в том числе обусловленные ИППП, имеют важное значение в развитии нарушений фертильности у мужчин репродуктивного возраста и являются потенциально исправимой причиной мужского бесплодия. Проведение комплексного обследования пациентов на наличие инфекций мужских половых органов, является неотъемлемой частью мер, направленных на успешное преодоление бесплодного брака. Очевидно, что лечение хронических воспалительных заболеваний мужской репродуктивной системы должно быть комплексным и состоять из этиотропной антибактериальной терапии, направленной на элиминацию возбудителя, и обязательно включать комплексы антиоксидантов, как средств патогенетически обоснованной терапии патологического окислительного стресса, приводящих к нормализации функции мужской половой системы и восстановлению репродуктивного потенциала. ■

Таблица 2. Динамика основных показателей спермограммы до и после лечения в обеих группах

| Средние показатели                  | Основная группа |               | Контрольная группа |               |
|-------------------------------------|-----------------|---------------|--------------------|---------------|
|                                     | До лечения      | После лечения | До лечения         | После лечения |
| Концентрация сперматозоидов, млн/мл | 12,5±4,6        | 25,2±5,2      | 13,2±4,1           | 18,4±4,7      |
| Морфологически нормальные формы, %  | 12,1±3,8        | 32,3±4,5      | 13,3±4,2           | 23,1±5,1      |
| Количество лейкоцитов, млн/мл       | 3,5±1,5         | 0,5±0,2       | 2,8±1,1            | 0,6±0,3       |
| Вязкость – длина нити, см           | 4,5             | 0,7           | 3,8                | 0,6           |

**Ключевые слова:** мужское бесплодие, окислительный стресс, хронический простатит, ИППП, антиоксиданты, воспалительные заболевания мужской половой системы.

**Key words:** male infertility, oxidative stress, chronic prostatitis, STDs, antioxidants, male reproductive system inflammatory disorders.



**Резюме:**

Представлены результаты обследования и лечения 63 мужчин в возрасте от 22 до 48 лет. Пациенты страдали хроническим уретритом, хроническим простатитом, хроническим везикулитом, хроническим эпидидимитом, осложненными экскреторно-токсическим бесплодием. После проведенного обследования пациенты разделены на две группы: в контрольной группе проводилась традиционная терапия (этиотропные антибиотики, НПВС, альфа-блокаторы). В основной группе мужчины дополнительно принимали комплекс антиоксидантов БАД «АндроконкомплексСВ», как патогенетически обоснованную терапию патологического оксидативного стресса, являющегося универсальным патогенетическим фактором мужского бесплодия. Применение биологически активной добавки «Андроконкомплекс СВ», как источника антиоксидантов, у пациентов с воспалительными заболеваниями мужской репродуктивной системы, осложненной экскреторно-токсической формой бесплодия, увеличивает долю морфологически нормальных форм сперматозоидов в полтора раза, а их концентрацию и долю прогрессивно подвижных форм (А+В) – более, чем в 2 раза.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Summary:**

**Antioxidants in the treatment of patients with male reproductive system inflammatory disorders complicated by excretory-toxic form of infertility**

S.V. Vybornov, E.R. Asfandiyarov, K.S. Seidov, V.A. Kruglov

63 men aged from 22 to 48 years underwent assessment and treatment. Patients suffered from chronic urethritis, chronic prostatitis, chronic vesiculitis, chronic epididymitis complicated by excretory-toxic infertility. After all examinations, patients were divided into two groups. In the control group traditional therapy (etiotropic antibiotics, NSAIDs, alpha-blockers) was administered. In the main group, men additionally took BAA "AndrokompleksSV", the antioxidant complex, as a pathogenetically substantiated therapy of pathological oxidative stress, which is a universal pathogenetic factor of male infertility.

The use of BAA "AndrokompleksSV" as a source of antioxidants in patients with male reproductive system inflammatory disorders complicated by excretory-toxic infertility increases the proportion of morphologically normal forms of spermatozoa by 1.5 times, while their concentration and the proportion of spermatozoa with progressive motility (A + B) increased twofold or more.

Authors declare lack of the possible conflicts of interests.

**ЛИТЕРАТУРА**

- Harton GL, Tempest HG. Chromosomal disorders and male infertility. *Asian J Androl* 2012;14(1):32-9. doi: 10.1038/aja.2011.66
- Калинченко С.Ю., Тюзиков И.А. Практическая андрология. М.: Практическая медицина. 2009. С. 147-151.
- WHO laboratory manual for the examination and processing of human semen. 5th ed. – Geneva: World Health Organization, 2010, 271 p.
- Виноградов И.В., Капто А.А., Афанасьева Л.М. Опыт применения карнитина у больных идеопатической патоспермией. *Проблема репродукции* 2009;(1):76-78.
- Полунин А.И., Мирошников В.М., Луцкий Д.Л., Николаев А.А. Хронический неспецифический простатит и уретрит: современные вопросы диагностики и лечения. *Руководство для врачей Астрахань*. 2001, 194 с.
- Тер-Аванесов Г.В. Проблемы репродуктивного здоровья мужчин. М., 2004. С. 26-31, 69-75.
- Луцкий Д.Л., Луцкая А.М., Махмудов Р.М. Исследование эякулята и его компонентов в диагностике воспалительных заболеваний мужской репродуктивной системы: клеточный состав, патогены. *Проблемы репродукции* 2011;17(5):77-82.
- Полунин А.А., Асфандияров Ф.Р., Мирошников В.М., Садретдинов Р.А., Браташ В.И., Асфандияров Ф.Р. Сравнительный анализ фертильности у мужчин с хроническим простатитом. *Астраханский медицинский журнал*. 2014;9(2):59-63
- Сеидов К.С., Асфандияров Ф.Р., Мирошников В.М., Выборнов С.В., Ляшенко В.В., Степанович О.В. Оптимизация лечебных алгоритмов у субфертильных мужчин с вискозитацией и астенозооспермией, обусловленных хроническим простатитом. *Астраханский медицинский журнал* 2017;12(2):104-111.
- Baird AN, Bhagooli R, Ralf PJ, Takachashi S. Goral bleaching: the role of the host. *Trends Ecol Evol* 2009;24(1):16-20. doi: 10.1016/j.tree.2008.09.005.
- Carmeli E., Coleman R., Reznick A.Z., The biochemistry of aging muscle. *Exp Gerontol*. 2002;37(4):477-89
- Agarwal A, Roychoudhury S, Bjugstad KB, Cho CL. Oxidation-reduction potential of semen: what is its role in the treatment of male infertility? *Ther Adv Urol* 2016;8(5):302-318.
- Садретдинов Р.А., Воронина Л.П., Полунин А.А., Мирошников В.М. Роль оксидативного стресса в развитии бесплодия у больных хроническим простатитом. *Международный журнал экспериментального образования* 2016;(3-1):111-112.
- Shang Y, Liu C, Cui D, Han G, Yi S. The effect of chronic bacterial prostatitis on semen quality in adult men: a meta-analysis of case-control studies. *Sci Rep* 2014;4:7233. doi: 10.1038/srep07233.
- Agarwal A, Roychoudhury S, Bjugstad KB, Cho CL. Oxidation-reduction potential of semen: what is its role in the treatment of male infertility? *Ther Adv Urol* 2016;8(5):302-318.
- Agarwal A, Nallella KP, Allamaneni SS, Said TM. Role of antioxidants in treatment of male infertility: an overview of the literature. *Reprod Biomed Online* 2004;8(6):616-27.
- Agarwal A, Cho CL, Esteves SC. Should we evaluate and treat sperm DNA fragmentation? *Curr Opin Obstet Gynecol*. 2016;28(3):164-71. doi: 10.1097/GCO.0000000000000271
- Божедомов В.А. Андрология. Фармакотерапия без ошибок. Руководство для врачей [под ред. Камалова А.А.]. М.: Е-нот, 2017. С. 202-232
- Showell MG, Mackenzie-Proctor R, Brown J. et al. Antioxidants for male subfertility. *Cochran Database Syst. Rev* 2014. Vol. 12. CD007411.

**REFERENCES (3-9, 13, 18)**

- Kalinchenko S.Yu., Tyuzikov I.A. Prakticheskaya andrologiya. [Practical andrology]. М.: Prakticheskaya meditsina. 2009. S. 147-151. (In Russian)
- Vinogradov I.V., Kapto A.A., Afanaseva L.M. Opyit primeneniya karnitina u bolnyh ideopaticheskoy patospermii. [Experience with carnitine in patients with idiopathic patospermia]. *Problema reproduksii* 2009;(1):76-78. (In Russian)
- Polunin A.I., Miroshnikov V.M., Lutskiy D.L., Nikolaev A.A. Hronicheskiy nespecificheskiy prostatit i uretrit: sovremennyye voprosy diagnostiki i lecheniya. [Chronic non-specific prostatitis and urethritis: current issues of diagnosis and treatment]. *Rukovodstvo dlya vrachey Astrahan*. 2001, 194 p. (In Russian)
- Ter-Avanesov G.V. Problemy reproductivnogo zdorovya muzhchin. [Problems of men's reproductive health]. М., 2004. P. 26-31, 69-75. (In Russian)
- Lutskiy D.L., Lutskiy A.M., Mahmudov R.M. Issledovanie eyakulyata i ego komponentov v diagnostike vospalitelnykh zabolevaniy muzhskoy reproductivnoy sistemy: kletochnyy sostav, patogenny. [Investigation of ejaculate and its components in the diagnosis of inflammatory diseases in male reproductive system: cells, pathogens (a review)]. *Problemy reproductivnoy reproduksii* 2011;17(5):77-82. (In Russian)
- Polunin A.A., Asfandiyarov E.R., Miroshnikov V.M., Sadretdinov R.A., Bratash V.I., Asfandiyarov F.R. Sravnitelnyy analiz fertilitnosti u muzhchin s hronicheskim prostatitom. [The comparative analysis of fertility in men with chronic prostatitis]. *Astrahanskiy meditsinskiy zhurnal*. 2014;9(2):59-63 (In Russian)
- Seidov K.S., Asfandiyarov E.R., Miroshnikov V.M., Vybornov S.V., Lyashenko V.V., Stepanovich O.V. Optimizatsiya lechebnykh algoritmov u subfertilynykh muzhchin s viskozopatiyey i astenozoospermiey, obuslovlennykh hronicheskim prostatitom. [Optimization of therapeutic algorithms in subfertile men with viscosopathy and asthenozoospermia caused by chronic prostatitis]. *Astrahanskiy meditsinskiy zhurnal* 2017;12(2):104-111. (In Russian)
- Sadretdinov R.A., Voronina L.P., Polunin A.A., Miroshnikov V.M. Rol oksidativnogo stressa v razvitiy besplodiya u bolnyh hronicheskim prostatitom. [The role of oxidative stress in the development of infertility in patients with chronic prostatitis]. *Mezhdunarodnyy zhurnal eksperimentalnogo obrazovaniya* 2016;(3-1):111-112. (In Russian)
- Bozhedomov V.A. Андрология. Фармакотерапия без ошибок. [Andrology. Pharmacotherapy without errors]. *Rukovodstvo dlya vrachey* [Editor Kamalov A.A.]. М.: Е-нот, 2017. P. 202-232. (In Russian)

# АНДРОКОМПЛЕКС СВ<sup>®</sup>

МНОГОКОМПОНЕНТНЫЙ КОМПЛЕКС ДЛЯ РОЖДЕНИЯ ЗДОРОВЫХ ДЕТЕЙ



КОНТАКТНЫЙ ТЕЛ.: 8(800) 555 07 17

ПОДРОБНАЯ ИНФОРМАЦИЯ: [OPTISALT.SU](http://OPTISALT.SU) / [COMPLEXSW.RU](http://COMPLEXSW.RU)

 **ОПТИСАЛТ**<sup>®</sup>



СВИДЕТЕЛЬСТВО О ГОСУДАРСТВЕННОЙ РЕГИСТРАЦИИ RU.77.99.88.003.E.002484.06.17 ОТ 01.06.2017 Г.  
ПРОИЗВОДСТВО РОССИЙСКАЯ ФЕДЕРАЦИЯ. БАД. НЕ ЯВЛЯЕТСЯ ЛЕКАРСТВЕННЫМ СРЕДСТВОМ. ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ.  
ПЕРЕД ПРИМЕНЕНИЕМ ПРОКОНСУЛЬТИРУЙТЕСЬ С ВРАЧОМ,



# Лапароскопическая билатеральная трансплантатэктомия. Клиническое наблюдение

**Р.Н. Трушкин, А.Е. Лубенников, Д.А. Кувырдин**

*ГБУЗ Городская Клиническая Больница № 52 Департамента здравоохранения г. Москвы. Российская Федерация*

## Сведения об авторах:

Трушкин Р.Н. – к.м.н., заведующий урологическим отделением ГБУЗ ГКБ № 52 Департамента здравоохранения города Москвы. e-mail: uro52@mail.ru.

Trushkin R.N. – PhD, head of department of urology, State hospital № 52, Moscow Department of Health. e-mail: uro52@mail.ru

Лубенников А.Е. – к.м.н., врач-уролог урологического отделения ГБУЗ ГКБ № 52 Департамента здравоохранения города Москвы. e-mail: lualev@yandex.ru

Luibenikov A.E. – PhD, urologist of department of urology, State hospital № 52, Moscow Department of Health. e-mail: lualev@yandex.ru

Кувырдин Д.А. – врач-уролог урологического отделения ГБУЗ ГКБ № 52 Департамента здравоохранения города Москвы. e-mail: dr\_dak@rambler.ru

Kuvyrdin D.A. – urologist of department of urology, State hospital № 52, Moscow Department of Health. e-mail: dr\_dak@rambler.ru

**В**первые об успешно выполненной лапароскопической трансплантатэктомии (ТЭ) сообщил М. Altinel и соавт. (Турция) в 2010 г. Вмешательство было проведено у мужчины 45 лет спустя 3 года после прекращения функции пересаженной почки. Хирургическое пособие авторы начали с мобилизации правого отдела толстого кишечника, затем проведено выделение общей подвздошной артерии, наружной подвздошной артерии, на которой был идентифицирован анастомоз с почечной артерией, её клипировали Nem-O-Lok. Почечная вена была разделена с использованием 45/2,5 мм EndoGIA степлера. Кровопотеря была минимальной, время операции составило 100 минут, выписан больной на третьи сутки [1].

М.Р. Mulloy и соавт. (США, штат Джорджия) в 2014 году опубликовали данные первой роботической ТЭ с лапароскопической ассистенцией у больного 34 лет с синдромом Альпорта. Авторы начали оперативное пособие с мобилизации подвздошных сосудов. Разделение почечной артерии осуществлено при помощи лапароскопического степлера. Далее трансплантат был мобилизован, идентифицирован мочеточник, клипирован Nem-O-Lok и разделен, почечная вена была визуализирована в последнюю очередь, пересечена с помощью лапароскопического сосудистого степлера. Лапароскопическая ассистенция применена с целью использования сосуди-

стого степлера, так как подобный роботический инструмент не прошел одобрения US FDA на момент проведения вмешательства. Время операции составило 235 мин, кровопотеря менее 25 мл, пациент выписан через сутки после оперативного вмешательства [2].

В России впервые лапароскопическая ТЭ выполнена нашим коллективом в 2016 году. Во время операции мы применили временное пережатие наружной подвздошной артерии сосудистым зажимом с целью предотвращения возможного кровотечения из почечной артерии при ее мобилизации. Время операции составило 245 мин., интраоперационная кровопотеря 350 мл [3].

В доступных мировых, литературных базах данных мы не нашли публикаций об одномоментной билатеральной лапароскопической трансплантатэктомии. Приводим клиническое наблюдение.

## Клиническое наблюдение

Больной Х., 46 лет, поступил в плановом порядке в урологическое отделение ГБУЗ ГКБ № 52 ДЗ г. Москвы 04.04.2018. Пациент предъявлял жалобы на слабость, отеки ног.

В анамнезе в 2000 году диагностирована терминальная стадия хронической почечной недостаточности (ТХПН) в исходе хронического гломерулонефрита, начато лечение гемодиализом. 03.04.2001 выполнена аллотрансплантация трупной почки в правую подвздошную область. Трансплантат не функционировал. 26.05.2001

повторная аллотрансплантация в левую подвздошную область. Функция трансплантата немедленная. С сентября 2017 года рецидив ТХПН. У больного выявлены следующие сопутствующие заболевания: вторичная подагра, стероидный сахарный диабет, вторичный гиперпаратиреоз, хроническая анемия. В октябре 2016 и в январе 2018 года пациент проходил стационарное лечение в связи с обострением хронического пиелонефрита трансплантата, локализованного в левой подвздошной области.

*Объективно:* состояние удовлетворительное. Сознание ясное. Кожные покровы бледноватые, сухие. Периферических отеков нет. На левом предплечье пальпируется артериовенозная фистула, крепитирует. Температура тела 36,4°C. Аускультативно над легкими дыхание везикулярное, хрипов нет. ЧДД 18 в 1 мин. Тоны сердца приглушены, ритм правильный. АД 140/80 мм рт. ст., ЧСС 77 в 1 мин. Живот равномерно участвует в акте дыхания, мягкий, не вздут, безболезненный при пальпации. В левой подвздошной области определяется трансплантированная почка, она незначительно увеличена, несколько болезненная, плотной консистенции, в правой подвздошной области пальпируется уменьшенная в размерах трансплантированная почка, безболезненная, плотноэластической консистенции. Перитонеальных симптомов нет. Печень не увеличена; селезенка, собственные почки не пальпируются. Мочевой пузырь при пальпации не определяется. Наружные половые ор-



ганы не изменены. Анурия. Ректально: предстательная железа не увеличена, срединная бороздка выражена, консистенция плотноэластическая, безболезненная, кал коричневого цвета.

*Лабораторные данные при поступлении:* гемоглобин 82 г/л, эритроциты  $3,43 \times 10^{12}$ /л, тромбоциты  $406 \times 10^9$ /л, лейкоциты  $8,1 \times 10^9$ /л, глюкоза 6,2 ммоль/л, общий белок 52,7 г, мочевины 19,0 ммоль/л, креатинин 680 мкмоль/л, калий 5,4 ммоль/л, натрий 133 ммоль/л. Коагулограмма: МНО 1,36, АЧТВ 31,7 сек, протромбиновое время 17,1%.

При рентгенологическом исследовании органов грудной клетки имелись признаки застойных явлений в малом круге кровообращения.

*Ультразвуковое исследование (УЗИ):* собственные почки: размеры 60x20 мм, дифференцировка слоев отсутствует, расширения чашечно-лоханочной системы (ЧЛС) нет с обеих сторон. Трансплантат в левой подвздошной области размерами 105x50 мм, толщина паренхимы 10 мм., экоструктура неоднородная, дифференцировка слоев сглажена, расширения чашечно-лоханочной системы нет. Трансплантат в правой подвздошной области 50x20 мм, паренхима толщиной 4 мм, расширения ЧЛС нет. Мочевой пузырь пустой.

*Мультиспиральная компьютерная томография (МСКТ) таза с контрастированием:* артерия правого почечного трансплантата отходит от левой латеральной поверхности правой наружной подвздошной

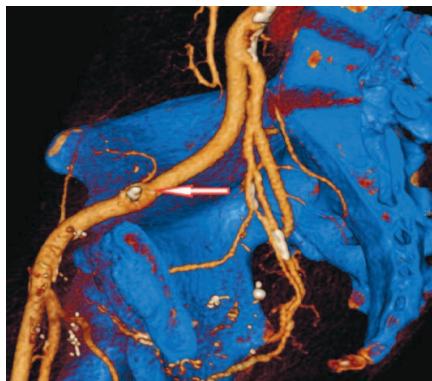


Рис. 1. МСКТ, артериальная реконструкция. Артерия трансплантата (указана стрелкой), расположенного в правой подвздошной области, анастомозирована с внутренней правой подвздошной артерией конец в бок

артерии (анастомоз конец в бок) на 80 мм дистальнее бифуркации, устье почечной артерии диаметром 4,5 мм, сразу над устьем кальцинированная бляшка 10 мм, субтотально обтурирующая просвет артерии (рис. 1).

Артерия левого почечного трансплантата отходит от передней поверхности наружной левой подвздошной артерии (анастомоз конец в бок) на 75 мм дистальнее бифуркации. Основание анастомоза в виде венчика, диаметром 15 мм. Из основания выходят три почечные артерии, 5 мм и две по 3 мм в диаметре (рис. 2). Вены обоих аллотрансплантатов без особенностей, просвет не изменен. Отмечается выраженный отек и уплотнение паравезикальной, параректальной клетчатки малого таза.

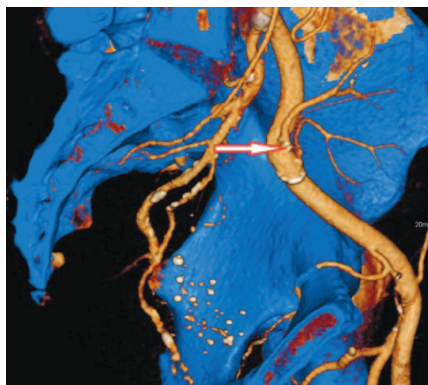


Рис. 2. МСКТ, артериальная реконструкция. Артерии трансплантата (указаны стрелкой), расположенного в левой подвздошной области, анастомоз с внутренней левой подвздошной артерией конец в бок на площадке Карреля

*Магнитно-резонансная томография (МРТ) таза:* в левой подвздошной ямке трансплантат размерами 124x72 мм, паренхима толщиной 12 мм, расширения ЧЛС и мочеточника нет. МР признаки незначительных воспалительных изменений трансплантата в левой подвздошной ямке без очагов деструкции. В правой подвздошной ямке трансплантат 94x47 мм, паренхима 7-8 мм, расширения ЧЛС нет. Визуализируются простые кисты обоих трансплантатов 4-14 мм (рис. 3).

Медицинскими показаниями для удаления трансплантированной почки в левой подвздошной области явились: рецидивирующее течение пиелонефрита, хроническое отторжение, рецидив ТХПН, отмена иммуно-

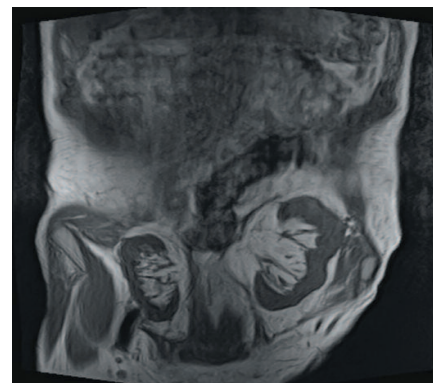


Рис. 3. МРТ таза. Трансплантированные почки в подвздошных ямках. Правая – сморщенная, левая – с незначительными МР-признаками воспалительных изменений

супрессивной терапии; для трансплантатэктомии справа – освобождение места для потенциальной последующей трансплантации почки.

*Оперативная техника.* Операция выполнена под тотальной внутривенной анестезией на фоне искусственной вентиляции легких. Использовано четыре лапароскопических порта с каждой стороны: 2-10 мм, 1-12 мм и 1-5 мм. Вмешательство начато с трансплантатэктомии слева. Первым этапом аппаратом для биполярной коагуляции и механического пересечения тканей мобилизована сигмовидная кишка и нисходящая часть толстого кишечника по латеральному краю, выполнен доступ в забрюшинное пространство, где располагался трансплантат. Затем проведена мобилизация наружной левой подвздошной артерии, наложение на нее атравматического сосудистого зажима типа «бульдог» с целью профилактики кровотечения при выделении почечных артерий, трансплантата (рис. 4). Эффективность прекращения кровотока оценивали по

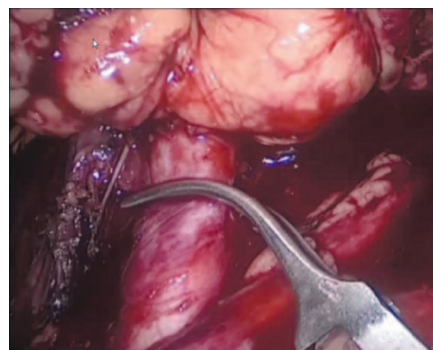


Рис. 4. Этапы мобилизации трансплантированной почки. Зажим типа «бульдог» расположен на общей левой подвздошной артерии

исчезновению пульса при пальпации бедренной артерии.

Далее, ориентируясь, в основном, на подвздошную артерию трансплантата, достигнута почечная артерия в области площадки Карреля. На артерию наложены две двойных, больших титановых клипсы с защелкой на конце (рис. 5). Применяли 12 мм клиппликатор. Рассечение артерии трансплантата осуществлено аппаратом для биполярной коагуляции и механического пересечения тканей.

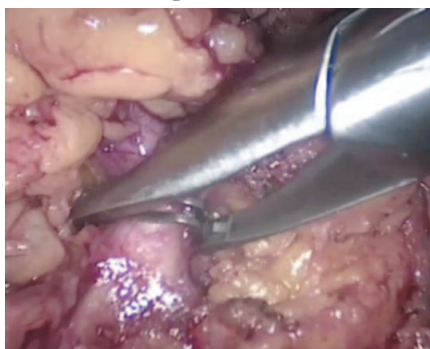


Рис. 5. Наложение клипс на артерию трансплантата в левой подвздошной области

Затем мобилизована вена трансплантата. Клипирована дважды двойными титановыми клипсами с использованием 12 мм клиппликатора, пересечена аппаратом для биполярной коагуляции и механического пересечения тканей (рис. 6).

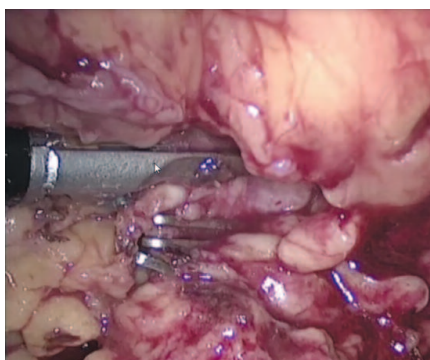


Рис. 6. Пересечение предварительно клипированной вены трансплантата в левой подвздошной области

После пересечения магистральных сосудов проведена мобилизация почечного трансплантата преимущественно экстракапсулярно, используя аппарат для биполярной коагуляции и механического пересечения тканей. В области входа наружных подвздошных сосудов в сосудистую лауну почка мобилизована субкапсулярно с целью предотвращения травмы под-

вздошной вены, артерии и ее ветвей: артерии, огибающую подвздошную кость и нижней надчревной артерии. Мочеточник не был визуализирован. Время ишемии составило 120 минут. После снятия зажима с наружной подвздошной артерии кровотечения не было. Почка перемещена в малый таз.

Вторым этапом выполнена трансплантатэктомия справа. Этапность и техника выполнения были такими же, как и при трансплантатэктомии слева. Выделение магистральных сосудов, мобилизация почки были несколько проще в связи с небольшими размерами трансплантата, отсутствием выраженного рубцово-склеротического процесса в области синуса почки. Время ишемии составило 90 минут. Трансплантаты удалены через косо-переменный доступ по Волковичу-Дьяконову длиной 5 см в правой подвздошной области. Малый таз дренирован двумя дренажами.

**Макропрепараты.** Левый трансплантат размером 10x5x4 см. Капсула снимается легко, ткань почки желто-розового цвета с мелкозернистой поверхностью. Корковое и мозговое вещество истончены до 1 см. Корковое вещество бледное, пирамиды полнокровны. Выраженное разрастание жировой ткани в синусе почки. Слизистая ЧЛС розовая, блестящая. Фрагмент мочеточника 3 см, свободно проходит. Правый трансплантат размером 5x2 см. Капсула снимается легко, ткань почки розового цвета с мелкозернистой поверхностью. Корковое и мозговое вещество не дифференцируются, имеет вид тонкой полоски до 4 мм. Ткань почки представлена в основном окололоханочной жировой клетчаткой. Слизистая ЧЛС гладкая, блестящая.

По данным гистологического заключения выявлены признаки хронического пиелонефрита вне обострения, признаки хронического отторжения в левом трансплантате и выраженный нефросклероз в правом трансплантате.

Время операции составило 240 мин., интраоперационная кровопотеря 150 мл. Пациент экстубирован на

операционном столе. Активизирован через 12 часов. Течение послеоперационного периода гладкое. Дренажи из брюшной полости удалены на 3 сутки. Заживление послеоперационных ран первичным натяжением. Выписан больной из стационара на 6 сутки. Неврологических, двигательных, трофических изменений в области нижних конечностей не выявлено.

## ОБСУЖДЕНИЕ

На момент проведения вышеописанной операции у нашего коллектива уже был опыт 6 лапароскопических ТЭ. Помимо этого, в среднем в год в отделении выполняется до 8 открытых ТЭ. Учитывая собственный опыт и данные литературы, можно заключить, что на сегодняшний день лапароскопическая ТЭ является более продолжительным вмешательством, чем открытая операция. Средняя продолжительность открытой ТЭ – 80 мин, лапароскопической ТЭ (односторонней) – 180 мин. В связи с этим, наилучшими кандидатами для лапароскопической ТЭ могут быть пациенты без значимых сопутствующих заболеваний, без ранее выполненных обширных операций на органах брюшной полости.

Достаточно большая продолжительность лапароскопической ТЭ обусловлена наличием рубцово-склеротической ткани в области синуса трансплантата, по ходу подвздошных сосудов, интимным прилеганием почки к подвздошной артерии и вене, риском травмы магистральных сосудов, что требует проведения вмешательства с высокой прецизионностью. По мере накопления опыта в лапароскопической ТЭ мы отказались от стремления удалить почку полностью экстракапсулярно. С целью снижения риска травмы подвздошных сосудов, осуществляется субкапсулярное выделение трансплантата в области его прилегания к магистральным сосудам, в зоне от сосудистой ножки до перегиба подвздошных сосудов в сосудистую лауну.



При планировании операции необходимо иметь информацию о том, сколько основных артерий имеет трансплантат и каким путем они анастомозированы с реципиентом. Анализ протокола операции пересадки почки, МСКТ с 3D реконструкцией сосудов является неотъемлемой частью планирования операции. Помимо визуализации сосудов томография дает информацию о топографо-анатомических взаимоотношениях почки, кишечника, расположении элементов ножки почки по отношению друг к другу.

Быстрая послеоперационная реабилитация пациента, непродолжительный период стационарного лечения, косметический эффект – неотъемлемые преимущества лапароскопической ТЭ.

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Несмотря на то, что лапароскопическая ТЭ более продолжительна, чем открытая операция, такие преимущества как быстрая послеоперационная реабилитация, снижение продолжительности стационарного лечения, кос-

метический эффект, отсутствие больших послеоперационных разрезов, соответственно снижение риска гнойно-септических раневых осложнений в условиях иммуносупрессии, делают данное вмешательство привлекательным у хорошо отобранных больных.

Планирование вмешательства с учетом данных об ангиоархитектонике трансплантата, подвздошных сосудов, полученных при МСКТ с контрастным усилением, наличие опыта выполнения лапароскопической ТЭ, позволяют с успехом провести лапароскопическую билатеральную ТЭ. ■

**Ключевые слова:** лапароскопическая трансплантатэктомия, почечный аллотрансплантат, терминальная стадия хронической почечной недостаточности.

**Key words:** laparoscopic removal of the transplanted kidney, renal allograft, end-stage renal disease..

#### Резюме:

Период после трансплантации почки делится на ранний, до 6 месяцев, и поздний (более 6 месяцев). При наличии медицинских показаний к трансплантатэктомии в раннем периоде проводится экстракапсулярная трансплантатэктомия, в позднем – субкапсулярная по Федорову. Это связано с тем, что с течением времени ввиду иммунных причин вокруг пересаженной почки формируется рубцово-склеротический футляр, вовлекающий подвздошные сосуды, париетальную брюшину, стенки таза. Наличие вышеуказанных изменений, вероятно, является причиной недостаточно широкого применения лапароскопической трансплантатэктомии. В литературе имеются единичные сообщения о клинических наблюдениях пациентов, перенесших лапароскопическую трансплантатэктомию. Об одномоментной билатеральной лапароскопической трансплантатэктомии мы не нашли публикаций в доступных мировых, литературных базах данных. Приводим клиническое наблюдение.

Операция была выполнена мужчине 46 лет, у которого имелось два почечных трансплантата, функция которых отсутствовала, пациенту проводился гемодиализ три раза в неделю. Трансплантат, расположенный в левой подвздошной области, обуславливал клиническую картину заболевания – рецидивирующее течение пиелонефрита, периодическую макрогематурия. Трансплантат, локализованный в правой подвздошной области, был сморщенный, медицинским показанием для его удаления явилось освобождение места для возможной последующей трансплантации почки. Время вмешательства составило 240 мин. Осложнений не отмечено. Активизирован пациент через 12 часов после вмешательства. Наркотической анальгезии в послеоперационном периоде не требовалось. Выписан больной на 6 суток.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

#### Summary:

#### Bilateral laparoscopic removal of the transplanted kidney. Clinical case

R.N. Trushkin, A.E. Lubennikov, D.A. Kuvyrdin

The period after kidney transplantation is divided into early, up to 6 months, and late, more than 6 months. In the early period, extracapsular removal of the transplanted kidney is performed, in the late period – subcapsular by Fedorov. This is since over time, in view of immune causes, a scar-sclerotic case is formed around the transplanted kidney, involving iliac vessels, the parietal peritoneum, and the pelvic wall. Probably, in view of the above changes, laparoscopic transplantectomy is not widely used. In the literature, there are isolated reports of clinical cases. On a one-stage bilateral laparoscopic transplantectomy, we have not found any publications in accessible world, literary databases. We give a clinical observation.

The operation was performed by a 46-year-old man who had two renal transplants, both did not function, the patient received hemodialysis three times a week. The transplant located in the left ileal region, caused a clinical picture – a recurrent course of pyelonephritis, a periodic macrohematuria. The transplant, localized in the right ileal region, was wrinkled, the indication for its removal was the release of space for possible subsequent kidney transplantation. The intervention time was 240 minutes. Complications were not. The patient is activated 12 hours after the intervention. Drug analgesia in the postoperative period was not required. The patient was discharged for 6 days.

Authors declare lack of the possible conflicts of interests.

## ЛИТЕРАТУРА

- Altinel M, Akinici S, Gonenc F. Laparoscopic graft nephrectomy. First report. *Transplantation* 2010; (90): 599
- Mulloy MR, Tan M, Wolf JH, D'Annunzio SH, Pollinger HS. Robotic Trans-abdominal Transplant Nephrectomy for a Failed Renal Allograft. *Americ J Transplant* 2014; 14(12): 2883-2886. doi: 10.1111/ajt.12972
- Лысенко МА, Вторенко ВИ, Трушкин РН, Лубенников АЕ, Кувырдин ДА, Колесников НО. Первый отечественный опыт лапароскопического удаления трансплантированной почки. *Урология*. 2016;4:100-104.

## REFERENCES ( 3 )

- Lysenko MA, Vtorenko VI, Trushkin RN, Lubennikov AE, Kuvyrdin DA, Kolesnikov NO. Pervyj otechestvennyj opyt laparoskopicheskogo udaleniya transplantirovannoj pochki. [The first national experience of laparoscopic removal of the transplanted kidney] *Urologiya*. 2016;4:100-104. In Russian.



# Опыт протезирования яичка в детском и подростковом возрасте: результаты мультицентрового исследования

**И.С. Шорманов<sup>1</sup>, Д.Н. Шедров<sup>2</sup>, С.В. Куликов<sup>1</sup>, С.Ю. Комарова<sup>3</sup>, В.В. Сизонов<sup>4</sup>, И.М. Каганцов<sup>5</sup>, Д.Е. Саблин<sup>6</sup>, Н.В. Марков<sup>7</sup>, А.А. Соболевский<sup>8</sup>, П.Н. Поляков<sup>9</sup>, К.Ю. Окопный<sup>10</sup>**

<sup>1</sup> ФГБОУ ВО ЯГМУ МЗ РФ, г. Ярославль

<sup>2</sup> ГБУЗ ЯО ОДКБ, г. Ярославль

<sup>3</sup> ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России, г. Екатеринбург

<sup>4</sup> ГБУ РО ОДКБ, г. Ростов на-Дону

<sup>5</sup> ГУ РДКБ, г. Сыктывкар

<sup>6</sup> ГБУЗ АОДКБ, г. Архангельск

<sup>7</sup> СГМУ, г. Архангельск

<sup>8</sup> МОНИКИ, г. Москва

<sup>9</sup> ГБУЗ «ДГБ №2 Святой Марии Магдалины», г. Санкт-Петербург

<sup>10</sup> ГБУЗ ЛО «Детская клиническая больница», г. Санкт-Петербург

## Сведения об авторах:

*И.С. Шорманов – д.м.н., профессор, заведующий кафедрой урологии с нефрологией ФГБОУ ВО ЯГМУ МЗ РФ, г. Ярославль, e-mail: i-s-shormanov@yandex.ru.*

*I.S. Shormanov – Dr. Sc., professor, head of the department of urology with nephrology, FSBEI HE YAGMU, Ministry of Health of the Russian Federation, Yaroslavl, e-mail: i-s-shormanov@yandex.ru.*

*Д.Н. Шедров – к.м.н., заведующий отделением детской урологии-андрологии ГБУЗ ЯО ОДКБ, г. Ярославль, e-mail: shedrov.dmitry@yandex.ru.*

*D.N. Schedrov – Ph.D., Head of the Department of Pediatric Urology and Andrology, Yaroslavl. e-mail: shedrov.dmitry@yandex.ru.*

*С.В. Куликов – д.м.н., доцент кафедры патологической анатомии ФГБОУ ВО ЯГМУ МЗ РФ, г. Ярославль.*

*S.V. Kulikov – Dr. Sc., associate professor of the Department of Pathological Anatomy of the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher School of Medicine, Ministry of Health of the Russian Federation, Yaroslavl.*

*С.Ю. Комарова – к.м.н., доцент кафедры детской хирургии ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России, г. Екатеринбург, e-mail: urokom@yandex.ru.*

*S.Yu. Komarova – Ph.D., associate professor, Department of Pediatric Surgery, FSBEI VO UGMU, Ministry of Health of Russia, Yekaterinburg, e-mail: urokom@yandex.ru.*

*В.В. Сизонов – д.м.н., профессор кафедры урологии и репродуктивного здоровья человека с курсом детской урологии-андрологии ФГБОУ ВО РостГМУ, заведующий отделением детской урологии-андрологии ГБУ РО ОДКБ, г. Ростов на-Дону, e-mail: vsizonov@mail.ru.*

*V.V. Sizonov – Dr. Sc., professor of the Department of Urology and Human Reproductive Health with a course of Pediatric Urology and Andrology of FSBEI HE Rostov State Medical University, Head of the Department of Pediatric Urology and Andrology, Rostov-on-Don State Medical Institution, e-mail: vsizonov@mail.ru.*

*И.М. Каганцов – д.м.н., профессор кафедры хирургических болезней ФГБОУ ВО «СГУ им. Питирима Сорочкина», заведующий отделением урологии ГУ РДКБ, г. Сыктывкар, e-mail: ilkagan@rambler.ru.*

*I.M. Kaganstov – Dr. Sc., professor of the Department of Surgical Diseases, FSUE of HE Pitirima Sorokina, Head of the Department of Urology, State Directorate of the Russian Children's Clinical Hospital, Syktyvkar. e-mail: ilkagan@rambler.ru.*

*Д.Е. Саблин – врач детский уролог-андролог ГБУЗ АОДКБ, г. Архангельск.*

*D.E. Sablin – pediatric urologist-andrologist, GBUZ AODKB, Arkhangelsk.*

*Н.В. Марков – к.м.н., доцент кафедры детской хирургии СГМУ, г. Архангельск.*

*N.V. Markov – Ph.D., Associate Professor, Department of Pediatric Surgery, NSMU, Arkhangelsk.*

*А.А. Соболевский – врач уролог-андролог МОНИКИ, г. Москва.*

*A.A. Sobolevsky – urologist-andrologist MONIKI, Moscow.*

*П.Н. Поляков – врач детский уролог-андролог ГБУЗ «ДГБ №2 Святой Марии Магдалины», г. Санкт-Петербург.*

*P.N. Polyakov – pediatric urologist-andrologist, St. Mary Magdalene State Children's Hospital No. 2, St. Petersburg.*

*К.Ю. Окопный – врач детский уролог-андролог ГБУЗ ЛО «Детская клиническая больница», г. Санкт-Петербург.*

*K.Yu. Okorny – pediatric urologist-andrologist, Clinical Hospital, St. Petersburg.*

**Э**ндопротезирование яичка – новое направление в детской и подростковой реконструктивной андрологии, необходимость которого сегодня уже не вызывает сомнений. На фоне повышения планки эстетических требований населения в настоящее время установка импланта – важная процедура восстановления приемлемого внешнего вида мошонки и предотвращения психологических последствий «пустой» мошонки [1].

Первые публикации о протезировании яичка взрослому контингенту изданы в 30-е годы XX века

[2,3]. Закономерно, что лидерство в данном направлении принадлежит «взрослым» урологам. Протезирование выполняли по различным показаниям, основные из них – утрата гонады вследствие хирургической стерилизации при раке предстательной железы, опухоли яичка, травмы [3].

Уже в 1980-е годы за рубежом накоплен значительный опыт выполнения подобных операций, наибольшая практика принадлежит S. Marshal [4]. Автор собрал данные о 2533 случаях протезирования, из них 527 – у детей и подростков. По его материалам заворот яичка –

повод для протезирования в 17% случаев, гипоплазия яичка и анорхизмом – 35%, опухоль яичка – 23%, орхэктомия при раке предстательной железы – 16%, эпидидимит и орхит – 8%, травма – в 1% случаев. Меньший опыт (424 пациента до 18 лет) представлен J. Adshead и соавт. [5]. В отечественной литературе наибольший вклад принадлежит А.Б. Окулову (224 пациента до 18 лет), однако в своей докторской диссертации он дает только краткую ссылку, не детализируя проблему [6]. Наибольшее количество случаев протезирования описано А. Mohammed и соавт. – 3364 паци-

ента, из них детей до 16 лет 397 [7]. Авторы отчетливо показали как с возрастом больных меняется причина потери гонады. Так, атрофия гонады и крипторхизм в группе до 13 лет имелись у 29,4% больных, а после 40 лет – у 3,5%; удельный вес торсии яичка снизился с 19,4% до 0,9% в тех же возрастных группах, соответственно.

Существуют работы, рассматривающие протезирование яичка не как самостоятельную проблему выполнения дефекта после орхэктомии, а как этап комплексного восстановления мошонки при ее значительных дефектах, практикуя такой опыт и у подростков [8].

Опубликованы работы с детальным описанием опыта протезирования яичка, однако они основаны на небольшом клиническом опыте, (50-70 пациентов) и отражают опыт и убеждения конкретного автора или учреждения [9-11]. Анализ подобных публикаций демонстрирует полярность мнений по вопросам методик протезирования, доступов, оптимального возраста и необходимости сопроводительного лечения. Существенно отличаются результаты протезирования. Следует отметить, что количество публикаций по протезированию яичек невелико как в отечественной, так и зарубежной литературе, работы по изучению осложнений протезирования единичны [7,9,11,12], мультифакторный анализ осложнений в литературе отсутствует и представлен единичными работами [7,12]. Обобщенный анализ опыта в данном вопросе у детского и подросткового контингента в доступных нам источниках так же не встретился [7]. Все вышесказанное определяет необходимость обобщения мультицентрового опыта протезирования яичка с целью оптимизации тактических подходов к данной проблеме.

Проблема протезирования яичка на сегодняшний день имеет много неразрешенных вопросов – оптимальный доступ, сроки протезиро-

вания, показания, применяемые импланты, оценка результатов и удовлетворенности ими, профилактика осложнений. Мнения по этим вопросам не всегда единодушны, а во многих случаях резко полярны, что оставляет поле для дальнейших исследований и подтверждает их значимость.

Актуален вопрос сроков протезирования. Возможно выполнение операции одновременно с удалением гонады, однако это возможно только при отсутствии воспалительных изменений ее оболочек мошонки [13]. Другие авторы предлагают выполнять протезирование отсрочено, не ранее чем через 3-6 месяцев, когда окончательно сформируется рубец на мошонке, что важно при использовании пахового доступа [11]. Некоторые авторы используют двухэтапное протезирование при орхэктомии в раннем возрасте, когда имеет место гипоплазия мошонки [4,10]. Другие авторы предпочитают имплантировать протез, соответствующий родному яичку по размерам в подростковом возрасте, указывая на порочность практики применения импланта «максимально возможного» размера [11,14].

Большинство исследований указывает на целесообразность имплантации протеза в возрасте 13-17 лет [10], что подтверждает А.Б. Окулов, выполняя операции в возрастном диапазоне 7-18 лет, но считая оптимальным возраст 13-17 лет [6]. Ю.Ю. Мадыкин и соавт. устанавливают имплант пациентам с 17 лет [9], однако данная возрастная граница связана, вероятно, с работой преимущественно со взрослыми пациентами. Помимо возрастного аспекта и размеров контрлатеральной гонады следует учитывать размеры полового члена для формирования пропорционально эстетичных половых органов [10].

В настоящее время применение жидких имплантов, помещаемых в мошонку путем пункции, практически ушло из практики

[6,15,17]. Однако в зарубежных публикациях последних лет описываются объемобразующие методики протезирования яичка [20].

В настоящее время применяют силиконовые импланты, определенной формы российских, аргентинских, французских и американских производителей.

Из существующих методик установки силиконовых имплантов принципиально выделяют две – имплантация паховым [10,11,18] и мошоночным доступом [9]. В первом случае доступ осуществляют по паховой складке, формируют тоннель в мошонку, при сохранении атрофированного яичка проводят орхофуникулэктомию с высокой перевязкой семенного канатика и имплантацию протеза в подготовленную полость [18]. Во втором случае доступ осуществляют в полость мошонки непосредственно через ее покровы [9]. Техническое исполнение методик подробно описано в литературе, обе имеют как положительные, так и отрицательные стороны [4].

Малое количество публикаций о протезировании яичка оставляет нераскрытым вопрос осложнений протезирования. Отдельными авторами представлены случаи деструкции силиконового импланта [12,19], отторжения импланта [11], иных осложнений [9].

Важный аспект оценки результатов протезирования – несоответствие ожидания и результатов операции у пациентов [4,5]. Отличная удовлетворенность результатами протезирования, согласно данным анкетирования больных, отмечена в 65-70% случаев, относительная удовлетворенность – в 20% [18]. Отсутствие удовлетворенности результатами операции связано с осложнениями и, в большей степени, завышенными ожиданиями от протезирования. От имплантации протеза после его отторжения отказывается значительная часть пациентов, предпочитая иметь косметический

дефект и опасаясь неудачи повторной операции [9,12,20].

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проанализирован опыт выполнения 345 операций протезирования яичка у детей и подростков, находящихся на обследовании и лечении в различных лечебных учреждениях. В ГБУЗ ЯО «Областная детская клиническая больница», Ярославль было оперировано 90 пациентов, в ГБУЗ ЕО «Областная детская клиническая больница № 1», г. Екатеринбург – 77, в ГБУЗ АО «Детская клиническая больница», г. Архангельск – 45, в ГБУЗ РО «Областная детская клиническая больница», г. Ростов на-Дону – 35, в ГБУЗ ЛО «Детская клиническая больница», Санкт-Петербург – 32, в ГБУЗ «ДГБ №2 Святой Марии Магдалины», г. Санкт-Петербург – 30, ГУЗ «Республиканская детская клиническая больница», г. Сыктывкар – 18, в МОНИКИ им. Владимирского, г. Москва – 18 пациентов.

Возрастной диапазон оперированных пациентов колебался от 12 до 18 лет, преимущественно были оперированы подростки 16-17 лет; в 12 лет было оперировано 2 (0,6%) пациента, в 13 лет – 6 (1,7%), в 14 лет – 13 (3,8%), в 15 лет – 31 (8,9%), в 16 лет – 115 (33,3%), в 17 лет – 178 (51,6%) пациентов.

Причины утраты гонады разнообразны. Наиболее часто протезирование яичка проведено после заворота яичка – 191 (55,4%), реже при крипторхизме с атрофией гонады – 91 (26,4%) и монорхизме – 23 пациента (6,7%). Нечастые причины протезирования: гипоплазия яичка – 17 (4,9%), анорхизм – 11 (3,2%) и утрата гонады вследствие новообразования – 8 пациентов (2,3%). К казуистическим случаям отнесено протезирование после утраты гонады при травме – 3 (0,9%) пациента, при нарушении формирования пола, потребовавшие протезирования как компонента комплексного восстановительного лечения – 1 больной (0,3%).

Имплаты, доступные урологам в клиниках России разнообразны, мы наиболее часто использовали импланты «Promedon» – 117 (33,9%), Plastis-M – 95 (27,5%), реже – «МедСил» – 46 (13,3%), «МИТ» – 40 (11,6%) и недавно применяемый в России «Eusilicone Med» – 38 пациентов (11%). Опыт применения импланта Alliedbiomedical ограничен в связи с недавним появлением в России – 9 пациентов (2,6%).

Доступы при протезировании разнообразны. У большинства больных выполнен паховый доступ – 221 (64%) больной, из них паховый доступ с ушиванием входа в мошонку был использован у 136 пациентов и паховый доступ без ушивания дистальных отделов пахового канала у корня мошонки – у 85 пациентов. Мошоночные доступы применялись реже, и были выполнены у 124 (35,9%) пациентов, из них мошоночный косой доступ – у 28, прямой мошоночный в заинтересованной половине мошонки – у 21, мошоночный доступ по срединному шву с ушиванием пахового канала со стороны мошонки у 35 и мошоночный поперечный в заинтересованной половине мошонки – 40 пациентов (11,6%).

Проведена статистическая обработка с применением параметрических и непараметрических критериев статистики, Statistica 8.0. Соответствие статистического распределения числовых значений нормальному распределению оценивали при помощи критерия Колмогорова-Смирнова и Шапиро-Уилкса.

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Проведен анализ осложнений, их причин, факторов, влияющих на их развитие.

Осложнения протезирования отмечены в 25 случаях (7,2%), при этом частота их в различных клиниках варьирует от 3,9% до 22,2%.

Структура осложнений:

1. Воспалительный процесс в полости мошонки после протезирования – 12 (48%) случаев. Осложнение развивалось на 2-5 сутки после операции, во всех случаях было первично и связано с реакцией тканей мошонки на имплант, а не с нарушениями асептики при протезировании или вторичным инфицированием при развитии ишемии оболочек мошонки. Наиболее часто осложнение отмечено при применении имплантов «МИТ» и «МедСил», что, вероятно, связано со структурой протеза. При использовании современных ареактивных имплантов частота данного осложнения существенно меньше.

2. Пролежень над имплантом отмечен в 6 (24%) случаях. Во всех наблюдениях констатирован на 6-15 сутки после операции, обусловлен несоответствием размеров мошонки и импланта, продиктованным желанием максимально рано поставить имплант размером, соответствующим здоровому контрлатеральному яичку. Осложнению не предшествовал воспалительный эпизод. Следует отметить, что во всех случаях осложнение выявлено у мальчиков 12-15 лет, в более старшем возрасте подобных случаев не зафиксировано, что, вероятно, обусловлено достижением гормональной зрелости. Профилактика указанного осложнения – проведение протезирования в 16-17 лет.

3. Гематома мошонки имела место у 4 (16%) больных. В 3 случаях осложнения обусловлены капиллярным кровотечением из оболочек мошонки при формировании ложа, в 1 – технической погрешностью при перевязке элементов семенного канатика.

4. Сморщивание импланта отмечено в 2 (8%) случаях. У обоих пациентов был использован имплант «МедСил» и, вероятно, осложнение связано со структурой импланта и возможной его отсроченной реакцией в тканях на стерилизационную обработку.



5. Лигатурный свищ – 1 (4%) случай. Возник после перевязки элементов семенного канатика шелковой лигатурой и не является специфическим осложнением.

Следует отметить, что развитие осложнений связано с рядом факторов: применяемый имплант, доступ, возраст пациента к моменту протезирования, возраст на момент потери гонады, показания к протезированию, причина отсутствия гонады и, следовательно, состояние тканей мошонки перед протезированием, опыт клинициста, сопроводительное лечение антибактериальными препаратами. Таким образом, развитие осложнений при протезировании гонады – явление мультифакторное, определяемое комплексом клинических и тактических факторов.

Потеря импланта при развитии осложнений отмечена у 14 (56%) пациентов.

Проанализирована зависимость осложнений от возраста пациента на момент выполнения операции (табл. 1).

Из полученных данных следует, что частота осложнений протезирования яичка обратно пропорциональна возрасту пациента. Возрастные группы 12 и 13 лет не могут быть достоверно проанализированы по причине малого числа наблюдений. Анализ количества осложнений с 14 лет и старше не позволяет рекомендовать выполнение операции до 16-ти летнего возраста. Оптимальным следует считать возраст 16-17 лет, что позволяет выполнить операцию с минимальными

рисками, а юноше получить необходимую эстетическую коррекцию мошонки.

Проанализирована частота осложнений в зависимости от показаний к протезированию. В 202 случаях протезирования яичка в мошонку с исходно достаточным тестикулярным объемом (протезирование после заворота яичка с некрозом гонады и выполнением орхэктомии, травмы яичка, удаления по поводу новообразования) и нормальным ее развитием осложнения отмечены у 15 пациентов (7,4%). При протезировании в мошонку со сниженным тестикулярным объемом или полным его отсутствием (крипторхизм, монорхизм, гипоплазия яичка, монорхизм) и, следовательно, меньшей полостью мошонки с формированием ее гипоплазии осложнения отмечены у 10 пациентов (7%) из 142, что не имеет достоверных статистических различий. Таким образом, исходный объем мошонки достоверно не влияет на частоту осложнений после операции. Случай протезирования при нарушении формирования пола в оценке данного параметра не участвовал по причине отсутствия мошонки как таковой и формирования ее местными тканями.

Проведено сравнение частоты осложнений в зависимости от практики лечебного учреждения. Опыт протезирования яичка, проводимого в различных клиниках, включенных в представленный анализ, составил от 18 до 90 операций и приведен в таблице 2. Отмечена определенная корреляция частоты осложнений с опытом конкретной клиники. Проведен анализ в нескольких группах, разделенных по частоте выполнения операций на одну клинику (табл. 3).

Продемонстрировано снижение частоты осложнений усредненно с 14,3% до 6,6% по мере накопления опыта. Таким образом, накопленный опыт в некоторой степени влияет на частоту

Таблица 1. Частота осложнений протезирования в зависимости от возраста пациента (n=345)

| Возраст | Количество больных |  | Осложнения |      |
|---------|--------------------|--|------------|------|
|         | n                  |  | n          | %    |
| 12 лет  | 2                  |  | 2          | 100  |
| 13 лет  | 6                  |  | 0          | 0    |
| 14 лет  | 13                 |  | 2          | 15,4 |
| 15 лет  | 31                 |  | 9          | 29   |
| 16 лет  | 115                |  | 8          | 6,9  |
| 17 лет  | 178                |  | 4          | 2,2  |

Таблица 2. Частота развития осложнений в зависимости от индивидуального опыта клинициста (n=330)

| Количество операций (n) | Количество осложнений (n) | Осложнения (%) |
|-------------------------|---------------------------|----------------|
| 90                      | 3                         | 3,3            |
| 77                      | 3                         | 3,9            |
| 30                      | 4                         | 13,3           |
| 18                      | 1                         | 5,5            |
| 32                      | 2                         | 6,2            |
| 45                      | 5                         | 11,1           |
| 20                      | 3                         | 15             |
| 18                      | 4                         | 22,2           |

Таблица 3. Зависимость частоты осложнений от накопленного опыта протезирования (n=330)

| Группа            | Количество больных | Количество осложнений | Осложнения (%) |
|-------------------|--------------------|-----------------------|----------------|
| До 30 случаев     | 56                 | 8                     | 14,3           |
| 31-60 случаев     | 107                | 9                     | 8,41           |
| 61 случай и более | 167                | 6                     | 3,6            |

осложнений, что говорит о необходимости практики, несмотря на относительную техническую простоту выполнения вмешательства.

Выявлена зависимость частоты осложнений от применяемого доступа (табл. 4).

При протезировании паховым доступом осложнения отмечены у 7

(28%) из 25 больных, при различных мошоночных доступах у 18 (72%) пациентов. Из мошоночных доступов наиболее оптимален продольный по срединному шву мошонки с ушиванием пахового канала. Наихудшие результаты отмечены при продольном доступе по середине заинтересованной гемисферы мошонки.

**Таблица 4. Частота развития осложнений в зависимости от применяемого доступа**

| Доступ  | Количество случаев | Количество осложнений (n) | Осложнения (%) |
|---|--------------------|---------------------------|----------------|
| Паховые доступы, всего  | 221                | 7                         | 3,2            |
| • паховый с ушиванием входа в мошонку   | 136                | 4                         | 2,9            |
| • паховый без ушивания входа в мошонку  | 85                 | 3                         | 3,5            |
| Мошоночные доступы, всего   | 124                | 18                        | 14,5           |
| • мошоночный косой  | 28                 | 3                         | 10,7           |
| • мошоночный прямой   | 21                 | 9                         | 42,9           |
| • мошоночный по срединному шву с ушиванием пахового канала со стороны мошонки | 35                 | 2                         | 5,7            |
| • мошоночный поперечный   | 40                 | 4                         | 10             |

**Таблица 5. Частота развития осложнений в зависимости от марки импланта**

| Марка импланта   | Количество применения (n) | Количество осложнений (n) | Частота осложнений (%) |
|------------------|---------------------------|---------------------------|------------------------|
| Promedon         | 117                       | 6                         | 5,1                    |
| Plastis-M        | 95                        | 4                         | 4,2                    |
| МедСил           | 46                        | 9                         | 19,6                   |
| МИТ              | 40                        | 4                         | 10                     |
| Eusilicone Med   | 38                        | 2                         | 5,2                    |
| Alliedbiomedical | 9                         | 0                         | 0                      |

**Таблица 6. Зависимость осложнений от срока между орхэктомией и протезированием гонады (n=16)**

| Срок (месяцы)    | Количество осложнений (n) | Осложнения (%) |
|------------------|---------------------------|----------------|
| 0-6 месяцев      | 6                         | 37,5           |
| 6-12 месяцев     | 4                         | 25,0           |
| Более 12 месяцев | 6                         | 37,5           |

**Таблица 7. Частота осложнений в зависимости от режима применения антибактериальных препаратов (n=25)**

| Режим лечения                      | Количество осложнений (n) | Осложнения (%) |
|------------------------------------|---------------------------|----------------|
| Антибиотикопрофилактика однократно | 8                         | 32             |
| Короткий курс 3-5 дней             | 8                         | 32             |
| Курс 7 дней                        | 9                         | 36             |

Риск развития осложнений существует при применении любого материала импланта, однако анализ зависимости развития осложнений показывает некоторые закономерности. Импланты Alliedbiomedical исключены из статистической обработки ввиду малого количества случаев применения (9 имплантов). Частота развития осложнений представлена в таблице 5. Наибольшее количество осложнений (19,6%) отмечено при применении протеза «МедСил», наилучшие результаты – при использовании протеза Plastis-M.

Проведена оценка осложнений в зависимости от сроков протезирования после первичной уносящей операции. В 9 случаях осуществилось имплантирование в исходно «пустую» мошонку. В 16 случаях осложнений гонада была удалена в пубертатном возрасте. Указанные случаи разделены на 3 группы в зависимости от периода между орхэктомией и протезированием. Результаты представлены в таблице 6. Из представленных данных следует, что частота осложнений наименьшая при протезировании через 6-12 месяцев после первичной операции, что связано как с заживлением послеоперационной раны и восстановлением тканей мошонки, так и сохранением объема остаточной полости.

Проанализирован вопрос целесообразности и продолжительности лечения антибактериальными препаратами и антибиотикопрофилактики при протезировании яичка. В 25 случаях осложнений применялись следующие режимы профилактики: однократная антибиотикопрофилактика интраоперационно, короткий курс 3-5 дней, курс 7 дней. Во всех случаях применяли антибактериальные препараты широкого спектра действия цефалоспоринового ряда – цефотаксим, цефтриаксон в дозе 50 мг/кг в сутки с двукратным режимом введения внутривенно. В таблице 7 приведены варианты осуществления профилактики инфицирования раны и

частоты осложнений. Результаты, представленные в таблице, демонстрируют неэффективность курсового антибактериального лечения как профилактики осложнений. Достаточно однократного применения антибактериального препарата широкого спектра действия интраоперационно, назначение курса показано только при клинических проявлениях начинающегося осложнения.

Анализ причин осложнений позволяет сформулировать следующие пути их профилактики:

- необходимо определять показания к операции взвешенно с учетом возраста пациента, объема мошонки, срока после выполнения орхэктомии;
- отказ от установки импланта наибольшего размера.

Соблюдение указанных положений позволяет минимизировать риск осложнений, что становится особо актуальным с учетом высокого риска потери импланта при развитии осложнений и сложностей преодоления психологического порога при репротезировании. Из 24 пациентов с удаленным вследствие осложнений имплантом только в 1 случае (7,1%) выполнено репротезирование в возрасте до 18 лет. По достижении совершеннолетия репротезирование выполнено 2 пациентам – 18 и 21 года, что говорит о низкой мотивированности пациента вследствие разочарова-

ния, ожидания неудачи в столь личном и интимном вопросе.

Во всех 3 случаях репротезирование проводили имплантами из современного силикона. При анализе случаев репротезирования установлено, что воспалительные осложнения, вынудившие повторно удалить имплант, отмечены у 1 пациента.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ И ВЫВОДЫ

Проведенный анализ 345 случаев протезирования яичка в подростковом возрасте позволил сформулировать следующие выводы:

1. Оптимальный возраст протезирования – 16-17 лет, что позволяет выполнить операцию с минимальными рисками, а юноше получить необходимую эстетическую коррекцию мошонки к сроку формальной паспортной зрелости;
2. Исходный объем мошонки достоверно не влияет на частоту осложнений после операции и их вероятность статистически одинакова при протезировании в гипоплазированную мошонку и протезировании с предшествующей орхофуникулэктомией нормально сформированной гонады;
3. Курсовое антибактериальное лечение не приводит к снижению частоты осложнений, достаточно однократной послеоперационной антибиотикопрофилактики препаратом широкого спектра действия;

4. При удалении гонады в пубертатном возрасте наиболее оптимальный срок протезирования – через 6-12 месяцев после первичной операции;

5. Накопление опыта протезирования снижает частоту осложнений, что говорит о необходимости клинической практики, несмотря на относительную техническую простоту выполнения вмешательства;

6. При развитии осложнений следует максимально стремиться сохранить имплантированный протез в связи с тем, что при его удалении подавляющее большинство пациентов не решается на повторное протезирование, опасаясь неудачи;

7. Наиболее оптимально применение пахового доступа по срединному шву с ушиванием пахового канала со стороны мошонки;

8. Предпочтение следует отдавать современным имплантам из силикона, наиболее соответствующим по своим механическим свойствам оригиналу и достоверно снижающим риск развития осложнений.

Таким образом, накопление, обобщение опыта и мультифакторный анализ, проведенный на основании практики нескольких клиник, позволил сформулировать общие рекомендации по обсуждаемому вопросу, позволяющие оптимизировать результаты протезирования. ■

**Ключевые слова:** протезирование яичка, детская урология, методики, осложнения, доступы, импланты.

**Key words:** testicular prosthesis, pediatric urology, techniques, complications, approaches, implants.

### Резюме:

Статья посвящена проблеме протезирования яичка в детском и подростковом возрасте. Проанализированы 345 подобных операций, выполненных на базе восьми клиник и отделений детской урологии. Представлен обобщенный опыт с определением максимально рациональных сроков протезирования, оценкой показаний и состояний, приведших к протезированию, рекомендацией оптимальных доступов и методик выполнения операции, а также послеоперационного ведения. Проведен анализ осложнений, воз-

### Summary:

#### Experience of testicular prosthetics in children and adolescents: the results of a multicenter study

I.S. Shormanov, D.N. Schedrov, S.V. Kulikov, S.Yu. Komarova, V.V. Sizonov, I.M. Kagantsov, D.E. Sablin, N.V. Markov  
A.A. Sobolevsky, P.N. Polyakov, K.Yu. Okopny

The article is devoted to the problem of testicular prosthesis in childhood and adolescence. Analyzed 345 such operations of the eight clinics of pediatric urology. The generalized experience with the definition of the



никших при протезировании, их структуры, причин, методов профилактики и тактики при утрате импланта.

Показано, что наиболее частое показание к протезированию – заворот яичка и крипторхизм с потерей гонады, реже моноорхизм, анорхизм, новообразования и иные состояния. Оптимальный возраст для протезирования – 16-17 лет, что сопряжено с наименьшим количеством осложнений и возможностью коррекции состояния до паспортной зрелости. Выполнение операции до указанного возраста мало целесообразно. Наиболее технически выгодный – паховый доступ. Из предлагаемого ассортимента протезов яичка предпочтение следует отдать современным имплантам из ареактивного силикона, что обеспечит наилучшие результаты. Показано, что применение антибактериальных препаратов курсом не снижает риск осложнений в сравнении с однократной антибиотикопрофилактикой. Более чем в 50% случаев развитие осложнений сопровождается потерей импланта. Профилактика осложнений – рационально сформулированные показания, оптимальный возраст выполнения операции (16-17 лет), паховый доступ, максимально деликатное обращение с тканями мошонки, адекватный подбор размера импланта. При развитии осложнений, требующих удаления импланта, большинство пациентов морально не готовы к повторной операции.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

most rational terms of prosthetics, evaluation of indications and conditions that led to prosthetics, recommendation of optimal accesses and methods of operation, as well as postoperative management. The analysis of complications in prosthetics, their structure, causes, methods of prevention and tactics in the loss of the implant.

It is shown that the most common indication for prosthesis is the twisting of the testis and cryptorchidism with the loss of gonads, less monorchism, anorchism, neoplasms and other condition. The optimal age for prosthetics is 16-17 years. What is associated with the least number of complications and the possibility of correction of the condition before passport maturity. The operation would irrationally. The most profitable is technically inguinal access. From the range of implants should be given preference to modern areactive silicone, which is accompanied by the best results. It is shown that the course of antibiotic therapy does not reduce the risk of complications in comparison with a single antibiotic prophylaxis. The development of complications is accompanied by more than half of the cases of implant loss. The prevention of complications are: rationally formulated indications, the optimal age for the operation of 16-17 years, the preference of the inguinal access, as the delicate handling of the tissues of the scrotum, adequate selection of the size of the implant. With the development of complications that require removal of the implant, most patients do not have a moral readiness for re-operation.

Authors declare lack of the possible conflicts of interests.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Шилл В.-Б., Комхаир Ф., Харгрив Т. Клиническая андрология. [Пер. с англ.]. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011 г. 800 с.
2. Venable C, Stuck W. Testicular implants. *Ann. Surg* 1937;(105):917.
3. Girsdanský J., Nerwman H.F. Use of a vitallium testicular implant. *Surg.* 1939 (1):21. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/S0002-9610\(41\)90676-1](http://dx.doi.org/10.1016/S0002-9610(41)90676-1)
4. Marshall S. Potential problems with testicular prostheses. *Urology* 1986 Nov;28(5):388-390. PMID: 37878955.
5. Adsheed J, Khoubehi B, Wood J, Rustin G. Testicular implants and patient satisfaction: a questionnaire-based study of men after orchidectomy for testicular cancer. *BJU Int.* 2001;Oct;88(6):559-562. doi:10.1046/j.1464-4096.2001.02392.x
6. Окулов А.Б. Хирургическая тактика при заболеваниях органов репродуктивной системы у детей: Дисс.... д-ра мед. наук. Москва; 2001; 84 с.
7. Mohammed A., Yassin M., Ytndry D., Walker G. Contemporary of testicular prosthesis insertion. *Arab. J.Urol.* 2015; 13 (4):282-286. DOI: 10.1016/j.aju.2015.09.001
8. Lucas J.W., Lester K.M., Chen A., Simhan J. Scrotal reconstruction and testicular prosthetic. *Trans Androl Urol.* 2017; 6 (4): 710-721. DOI: 10.21037/tau.2017.07.06
9. Мадькин Ю.Ю., Золотухин О.В., Фирсов О.В. О некоторых особенностях протезирования яичек. Материалы 8 конгресса «Мужское здоровье», 2012. Ереван. Ереван:изд, 2012. С. 73-74.
10. Комарова С.Ю., Гайдышева Е.В., Тимошинов М.Ю., Екимов М.Н., Смирнова С.Е. Протезирование яичка у детей. Материалы VI школы по детской урологии-андрологии. Москва. Москва: изд, 2017. С. 23-24.
11. Шорманов И.С., Щедров Д.Н. Особенности протезирования яичка у пациентов, перенесших орхэктомию, в аспекте медико-социальной реабилитации. *Урологические ведомости* 2018;8(2):43-52. doi:10.17816/uroved8243-52
12. Donati-Bourne D., Deb A., Mathias S.J., Saxdy M.F., Fernando H. Complete Expulsion of Testicular Prosthesis via the Scrotum: A Case-Based Review of the Preventive Surgical Strategies. *Case Rep Urol* 2015: 434951. DOI: 10.1155/2015/434951
13. Knight PJ, Vassy LE. The diagnosis and treatment of the acute scrotum in children and adolescents. *Ann. Surg* 1984;200(5):664-673.
14. Kogan S. The clinical utility of testicular prosthesis placement in children with genital and testicular disorders. *Trans Androl Urol.* 2014;3 (4):391-397. DOI: 10.3978/j.issn.2223-4683.2014.12.06
15. Валуев Л.И., Сытов Г.А., Кондаков В.Т., Окулов А.Б., Платэ Н.А. Материал для изготовления эндопротезов мягких тканей. Патент. URL: <http://www.findpatent.ru/patent/205/2056874.html>
16. Макаров Г.А., Чепурной Г.И. Способ протезирования яичек при моноорхизме и анорхизме. URL: <http://www.bankpatentov.ru/node/93116>
17. Платэ Н.А. Синтетические полимеры медицинского назначения. Ташкент: Фан; 1984. С. 30-31.
18. Lawrentschuk N., Webb R.David. Inserting testicular prostheses: a new surgical technique for difficult cases. *BJU International.*2005;(95):1111-1114. DOI: 10.1111/j.1464-410X.2005.05476.x
19. Doherty A.P., Mannion B.M., Moss J.J., Ockrim J.L., Christmas T.J. Spread of silicone to inguinal lymph nodes from a leaking testicular prosthesis: a cause for chronic fatigue? *BJU International.* 2000; (86): 1090. DOI: 10.1046/j.1464-410x.2000.00961.x
20. Khan L., Oni G., Griffiths M. A simplified method of sizing testicular prosthesis. *Ann R. Coll Surg Engl.* 2016; 98 (1):69 DOI: 10.1308/rcsann.2016.0013

## REFERENCES (1, 6, 9-11, 15-17)

1. Shill V.-B., Komhair F., Hargriv T.E. Klinicheskaya andrologiya. [Per. s angl.]. M.: GEOTAR-Media, 2011 g. 800 s. (In Russian)
6. Okulov A.B. Hirurgicheskaya taktika pri zabolovaniyah organov reproduktivnoy sistemy u detey: Dr. Med Sci [dissertation]. Moskva; 2001. 84 p. (In Russian)
9. Madyikin Yu.Yu., Zolotuhin O.V., Firsov O.V. O nekotoryih osobennostyah protezirovaniya yaichkek. Materialyi 8 kongressa «Muzhskoe zdorove», 2012. Erevan. Erevan:izd, 2012. S. 73-74. (In Russian)
10. Komarova S.Yu., Gaydyisheva E.V., Timoshinov M.Yu., Ekimov M.N., Smirnova S.E. Protezirovaniye yaichka u detey. Materialyi VI shkoly po detskoj urologii-andrologii. Moskva. Moskva:izd, 2017. S. 23-24. (In Russian)
11. Shormanov I.S., Schedrov D.N. Osobennosti protezirovaniya yaichka u patients, perenessih orhektomiyu, v aspekte mediko-sotsialnoy reabilitatsii. *Urologicheskie vedomosti* 2018;8(2):43-52. (In Russian)
15. Valuev L.I., Syitov G.A., Kondakov V.T., Okulov A.B., Plate N.A. Material dlya izgotovleniya endoprotezov myagkih tkaney. Patent. FindPatent.ru – patentnyiy poisk, 2012-2017. URL: <http://www.findpatent.ru/patent/205/2056874.html>. (In Russian)
16. Makarov G.A., Chepurnoy G.I. Sposob protezirovaniya yaichkek pri monorhizme i anorhizme. Patent. URL: <http://www.bankpatentov.ru/node/93116>. (In Russian)
17. Plate N.A. Sinteticheskie polimery meditsinskogo naznacheniya. Tashkent: Fan; 1984. S. 30-31. (In Russian)

# Нитрофураны в урологической практике: все ли они одинаковые и почему мы возвращаемся к ним сегодня?

**Т.С. Перепанова**

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

## Сведения об авторах:

Перепанова Т.С. – д.м.н., профессор, зав. отд. инфекционно-воспалительных заболеваний и клинической фармакологии НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина – филиал «НМИЦ радиологии» Минздрава России, электр. почта: perepanova2003@mail.ru

Perepanova T.S. – Dr. Sc., professor, Head of the Department of infectious and inflammatory diseases and clinical pharmacology N.A. Lopatkin Scientific Research Institute of Urology and Interventional Radiology – Branch of the National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of Russian Federation. e-mail: perepanova2003@mail.ru

Увеличивающийся уровень антимикробной резистентности у микроорганизмов является одной из важных проблем здравоохранения. Основной причиной этого является повсеместное применение антибиотиков [1]. ВОЗ сигнализирует о росте антимикробной резистентности вместе с неуклонным снижением открытий новых антимикробных препаратов, как большой угрозе здоровью в текущем десятилетии. Чтобы контролировать антимикробную резистентность, необходимо более рационально использовать существующие препараты [2].

Инфекция нижних мочевых путей (ИМП) или бактериальный цистит является широко распространенным заболеванием, причем женщина, с впервые возникшими симптомами цистита, как правило, не обращается к врачу и принимает антимикробные препараты по совету соседки, матери, подружки или работника аптеки. При каждом последующем эпизоде цистита пациентка принимает антимикробные препараты по своему выбору, самостоятельно или по совету врача, который (хочется надеяться) следует российским или европейским рекомендациям по антимикробной терапии урологической инфекции.

По последним рекомендациям препаратами первого выбора при лечении бактериального цистита

являются фосфомицина трометамол и нитрофураны [3]. Препараты разработаны довольно давно, применяются в клинической практике от 30 до 60 лет, но при этом сохраняют эффективность благодаря хорошей к ним чувствительности уропатогенной кишечной палочки – основного возбудителя цистита по всем международным и российским исследованиям [4]. Применение альтернативных антибактериальных препаратов, таких как фторхинолоны и цефалоспорины III поколения привели к широкому распространению серьезных нежелательных побочных реакций (НПР) на препараты и резистентности к ним, особенно за счет выработки бета-лактамаз широкого спектра действия (БЛРС). Экспрессия БЛРС уропатогенами распространяет устойчивость не только к фторхинолонам и цефалоспорином III поколения, но также и к тетрациклинам, аминогликозидам, триметоприм/сульфаметоксазолу. Резистентные штаммы уропатогенов из амбулаторной среды попадают в стационары и наоборот.

Антимикробные препараты крайне эффективны в уменьшении риска рецидивов ИМП у женщин [5]. В то же время необходимо измерять боль и дискомфорт при ИМП со стоимостью антимикробных препаратов и риском развития НПР и резистентности микроорганизмов при частом применении

антимикробных препаратов [6]. Длительная антибактериальная профилактика, пре- и посткоитальное мочеиспускание и самолечение являются тремя общепринятыми подходами для профилактики. Выбор среди этих подходов зависит от предпочтений пациента, культуры и характера предшествующей инфекции.

Нитрофураны очень эффективны при острых инфекциях, в основном, в мочевых путях, создавая низкую концентрацию препарата в тканях, они не вызывают бактериальную резистентность так быстро, как другие антибиотики.

Использование длительной низкодозовой антимикробной профилактики связано с 95% уровнем уменьшения инфекции [7,8]. В метаанализе Кохрейновской библиотеки проанализировано 10 исследований о лечении 430 женщин с ИМП [5]. Было сделано заключение, что через год уровень рецидивов уменьшался с 0-0,9 в группе лечения, против 0,8-3,6 в группе плацебо. Относительный риск одного рецидива составил 0,21 (95% CI:0,13-0,33). Замечено, что нет различий между длительной и посткоитальной профилактикой. Нет заключительных доказательств выбора лучшего антимикробного препарата, длительности лечения, схем дозирования и самих доз [5]. Большинство Guidelines рекомендует начальные 3-6 месячные

курсы лечения нитрофуранами [9].

«Старые» антимикробные препараты, такие как нитрофураны, используются недостаточно, как в первичном, так и во вторичном звеньях здравоохранения, что ведет к ненужным затратам и уменьшает репертуар антибиотиков «последнего резерва». Поэтому, необходима переоценка эффективности и побочных эффектов старых, уже много лет известных нам антимикробных препаратов, таких, как нитрофураны. Весьма актуально определить – действительно ли мы все еще можем использовать антибиотики в амбулаторной практике без риска низкой эффективности и/или большого уровня нежелательных побочных действий препарата [10].

Однако на практике имеется предвзятое отношение к нитрофуранам. Многие врачи думают, что нитрофураны могут быть опасными, потому что большинство из них наблюдали по меньшей мере, хоть один случай сильной легочной реакции или печеночной токсичности, в то же время необходимо понимать, что при применении препарата, который действительно лечит, у большого числа пациентов, иногда встречаются очень редкие сильные побочные эффекты. К тому же, некоторые врачи могут думать, что лучше прописать новый препарат вместо этого «старого» препарата, который применяется для лечения ИМП с 1950-х годов.

T.J. Verheij, S.E. Geerlings, проведя систематический анализ публикаций на эту тему, оценили качество работ и нашли, что только в 5 из 26 включенных исследований были хорошего и беспристрастного качества. Они сделали заключение, что доказательства не убедительные так как большое число исследований страдает от методологических дефектов, что затрудняет интерпретацию этих результатов [11]. Многие исследования сделаны много лет назад, но «старый» – не озна-

чает неэффективный и необходимо использовать эту информацию.

### **АНТИМИКРОБНЫЕ ПРЕПАРАТЫ ГРУППЫ НИТРОФУРАНОВ**

Несмотря на более чем 60-летний опыт применения в клинической практике, нитрофураны остаются одними из приоритетных препаратов для лечения и профилактики урогенитальной инфекции. По-прежнему для лечения инфекции мочевых путей и урогенитальной инфекции применяются нитрофурантоин (фурадонин), фуразидин (фурагин), нифурател (макмирор). Основным достоинством этой группы антимикробных препаратов является медленное развитие к ним резистентности у возбудителей урогенитальной инфекции. Однако, учитывая особенности фармакокинетики препаратов, у них есть определенные показания для клинического применения. Нитрофураны не обеспечивают необходимых терапевтических концентраций в крови и тканях, быстро выводятся из организма путем клубочковой фильтрации. Период полувыведения из крови колеблется в пределах 60 минут. Терапевтические уровни препаратов достигаются только в моче и в содержимом кишечника [12]. Из группы нитрофуранов наиболее высокие концентрации в моче достигаются у нитрофурантоина и фуразидина, поэтому они показаны для лечения инфекции мочевых путей. Большой интерес в настоящее время представляет нифурател для лечения острого и рецидивирующего цистита, особенно посткоитального, когда имеется явная связь обострений цистита с микрофлорой влагалища.

Нитрофураны действуют даже в малых дозах и они не вызывают образования устойчивых штаммов. В зависимости от концентрации они оказывают бактериостатический или бактериоцидный эффект [13]. Нитрофураны активны против

широкого круга бактерий, включая стафилококки, стрептококки, энтерококки, коринебактерии, клостридии и многие энтеробактерии (*E.coli*, *Klebsiella pn*) [14]. Устойчивы к ним: *Serratia marcescens*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Proteus spp.*, *Providencia spp.*, *Acinetobacter spp.* Нитрофураны менее активны в щелочной среде, но этот феномен не связан с уреазой-продукцией целевых микроорганизмов. Они также активны против штаммов *Helicobacter pylori*.

#### **Механизм действия**

##### **5-нитрофурановых производных**

Нитрофураны являются химиотерапевтическими препаратами. Противомикробными свойствами обладают только соединения, содержащие нитрогруппу (NO<sub>2</sub>) строго в положении 5-го фуранового цикла. Нитрогруппа имеет антимикробные свойства и является решающим элементом химических формул нитрофуранов, нитроимидазола, хлорамфеникола и 6-нитропроизводных хинолона.

Активный фрагмент представляет собой 5-нитро-2-фурил, который может быть активирован биологическим восстановлением нитрогруппы до гидроксиламиногруппы. Эти соединения должны быть активированы до опосредования его цитотоксических эффектов. В результате многих химических реакций под влиянием разных ферментов образуются супероксидные анионы. Свободные радикалы могут легко реагировать с клеточными макромолекулами, именно они несут прямую ответственность за антибактериальное действие. В результате наблюдается окисление липидов, повреждение клеточной мембраны, инактивация фермента и, наконец, фрагментация последовательности ДНК, проще говоря, являясь акцепторами кислорода, нитрофураны нарушают процесс клеточного дыхания бактерий, ингибируют биосинтез нуклеиновых кислот.



### Токсичность и побочные действия

Многие нитрофураны являются мутагенными. Однако терапевтическое использование нитрофуранов в течение многих лет показало, что нет доказательств вредного действия и, действительно, нитрофураны многими рассматриваются как препараты выбора для лечения бактериурии у беременных. Нитрофураны имеют побочные эффекты как класс – они вызывают тошноту, также они могут вызвать гемолиз у пациентов с дефицитом глюкозо-6-фосфат-дегидрогеназы.

### Безопасность нитрофуранов

L. Holmberg и соавт. приводят данные эпидемиологических исследований, свидетельствующих о частых сообщениях (10-12% от всех сообщений о побочных реакциях), связанных с применением лекарственных средств, поступивших в Шведский комитет по нежелательным побочным реакциям (НПР) на лекарственные средства [15,16]. Чаще всего отмечены острые и хронические реакции со стороны легких (примерно 42%) и желудочно-кишечные расстройства в виде тошноты, рвоты (около 30%). Единичные сообщения касались нейропатии, печеночных реакций и нарушений со стороны крови. В мета-анализе X. Albert отмечены нежелательные побочные реакции в виде вагинального и орального кандидиаза и желудочно-кишечные симптомы [5].

В когортных исследованиях серьезные побочные эффекты, такие, как фиброз легких или осложнения со стороны печени, описаны только у пациентов, длительное время применявших препараты. Вполне возможно, что имеет место занижение отчетности по НПР, однако во всех руководствах по профилактике рецидивов мочевой инфекции рекомендовано применять нитрофураны не более 6-12 мес.

### НИТРОФУРАНТОИН

Среди нитрофуранов лучше изучен нитрофурантоин. Он представляет собой синтетическое соединение только для перорального применения. Имеется три композиции в зависимости от их кристаллической природы: микрокристаллической, макрокристаллической и с замедленным высвобождением активного вещества, содержащим комбинацию двух композиций. Считается, что макрокристаллическая форма высвобождается устойчивее и в более предсказуемой манере, и дает меньшее число побочных реакций, тошноту. Однако фармакокинетические и клинические исследования доказательств по этому утверждению не очень убедительные [17,18]. Нитрофурантоин слегка растворим в воде, но лучше растворим в щелочи. Растворимость в этаноле умеренная, но хорошо растворяется в диметилформамиде или ацетоне.

Антимикробная активность хорошая против почти всех известных уропатогенов, за исключением *Proteus mirabilis*. Обладает бактерицидным действием. Постантибиотический эффект отмечен в течение 1,5 часов двух минимально ингибирующих концентраций *E.coli*. Отмечена противодействующая активность *in vitro* с налидиксовой кислотой и другими хинолонами.

Нитрофурантоин – один из самых старых антимикробных препаратов, но, тем не менее, уровень резистентности к нему остается невысоким в течение нескольких десятилетий. В России он составляет 1,2-4,3% в зависимости от популяции пациентов [4]. Медленное развитие резистентности связано с наличием нескольких механизмов действия препарата, поэтому для ее прогрессирования у бактерии должны одновременно развиваться сразу несколько мутаций. Однако необходимо помнить, что чрезмерно широкое применение нитро-

фурантоина при лечении острых циститов неоправданно в связи со сравнительно высокой частотой возникновения нежелательных лекарственных реакций на этот препарат, в первую очередь, острых и хронических легочных синдромов, которые часто наблюдаются в пожилом возрасте. Также нитрофурантоин может стать причиной лекарственно-индуцированного гепатита [19]. Тем не менее, тяжелые нежелательные явления фактически не отмечаются при длительном применении нитрофурантоина в низких дозах для профилактики рецидивов ИМП у женщин [20,21]. Рекомендуются доза и продолжительность лечения неосложненного острого цистита нитрофурантоином составляют 50-100 мг x 4 раза в день, 5-7 дней для острой инфекции, 50-100 мг на ночь – для профилактики рецидивов ИМП [22, 23].

Механизм действия нитрофурантоина осуществляется через бактериальные флавопротеины к реактивным промежуточным звеньям, которые инактивируют или изменяют бактериальные рибосомные белки и другие связанные макромолекулы [24]. Эта активность обеспечена двумя типами энзимов у *E.coli*, которые включают как кислород-нечувствительные, так и кислород-чувствительные энзимы, они кодируются как *nfsA* и *nfsB*. Возможны несколько механизмов резистентности к нитрофурантоину, включая мутации в *nfsA* и *nfsB* генах и наличие генов эффлюксной помпы – *oqxAB* ген [25].

Максимальная концентрация нитрофурантоина в крови достигает 2,5 мкг/мл. Период полувыведения из плазмы крови составляет 20 минут. У пациентов с почечной недостаточностью концентрация препарата в плазме крови увеличивается до 5-6 мкг/мл, что может привести к нежелательным побочным действиям препарата, особенно у пациентов с периферической нейропатией (табл.1). ■

Несмотря на то что, нитрофурантоин во многих странах используется долгое время, появление резистентности к нему у клинических изолятов *Escherichia coli* встречается относительно редко [26]. Однако, учитывая увеличение потребления нитрофуранов, необходимо усилить бдительность в наблюдении за резистентностью. Недавние исследования показали, что мутации в генах *nfsA* и *nfsB* ведут к появлению резистентности *E.coli* к нитрофурантоину.

Одним из механизмов резистентности является уменьшение активности нитроредуктазы в целевых микроорганизмах. Имеется перекрестная резистентность внутри группы нитрофуранов.

**Таблица 1. Фармакокинетика нитрофурантоина**

|                                |                         |
|--------------------------------|-------------------------|
| Пероральная абсорбция          | > 95%                   |
| $C_{max}$ 100 мг перорально    | < 2 мг/л через 1-4 часа |
| Период полувыведения из плазмы | 0,5-1 час               |
| Объем распределения            | 0.6 л/кг                |
| Связь с белками плазмы         | 60-70 %                 |

### Абсорбция

Всасывание происходит в основном в проксимальном отделе тонкого кишечника, что объясняет, почему пик плазменной концентрации может не достигаться долго (в течение 4 часов), и он не вызывает селекцию резистентных микроорганизмов в фекалиях и влагилице. Рекомендации о приеме препарата вместе с едой могут быть мотивированы уменьшением тошноты, чем увеличением биодоступности. Он лучше работает в кислой моче, поэтому пациентам необходимо советовать не принимать конкурентные подщелачивающие препараты.

### Распределение

Уровень в сыворотке крови низкий преимущественно вследствие экстенсивного метаболизма и

короткого периода полувыведения. Тканевые концентрации также низкие для адекватного лечения системной инфекции, включая пиелонефрит, хотя были хорошие результаты при внутривенном введении, который раньше был доступен. Незначительные концентрации найдены в грудном молоке и только небольшое количество проходит через плаценту.

### Метаболизм и экскреция

Около 20% дозы экскретируется в микробиологически активной форме в моче. Это достаточная ингибиторная концентрация против уропатогенов в течение 6 часов. 17% дозы экскретируются в неактивной форме, представляющей аминофурантоин. В случае снижения функции почек (скорость клубочковой фильтрации менее 45 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>) нитрофурантоин не рекомендован к применению, так как не достигает минимальной ингибирующей концентрации (МИК) в моче.

### Токсичность и побочные действия

Наиболее часто встречается тошнота, которая может комбинироваться с анорексией или рвотой. Эти побочные реакции встречаются почти у 30% пациентов, получавших микрокристаллическую форму, что приводит к прекращению лечения у 10% пациентов. Частота тошноты сокращается наполовину при приеме макрокристаллической формы. Тошнота возникает вследствие прямого действия на центр тошноты, что обычно наблюдают в начале курса лечения, и может быть уменьшена, если принимать препарат с едой и молоком. При анализе 128 миллионов курсов лечения выявлены НПР в следующих процентах: легочные – 0,001%, печеночные – 0,0003%, неврологические – 0,0007%, гематологические – 0,0004%. Большинство из них носит характер гиперчувствительных реакций [27].

Имеется два вида легочных реакций. Наиболее часто наблюдаются острые реакции, начинающиеся через 5-10 дней от первой дозы или в течение нескольких часов после повторной дозы. Симптомы могут быть похожи на астму, трахеобронхит или пневмонию, и обычно разрешаются через 2 дня. Может наблюдаться эозинофилия. Подострые или хронические реакции часто относятся к пневмонитам, имеют более постепенное начало и разрешаются медленно (при отмене препарата). Длительная одышка и кашель могут сопровождать фиброз легочной ткани. Печеночные реакции обычно хронические, проявляются как хронически активный гепатит, иногда как цирроз, и встречаются после длительного применения. Прогноз хороший, но выздоровление может продолжаться несколько месяцев. Периферическая нейропатия наблюдается, в основном, у пациентов с предсуществующей нарушенной функцией почек. Прогноз зависит от выраженности симптомов. В отличие от печеночных и легочных эффектов, которые возникают вследствие иммунологических нарушений, неврологические эффекты скорее всего происходят от прямого токсического эффекта [22]. Нитрофурантоин может вызывать гемолиз у пациентов с недостатком глюкозо-6-фосфат дегидрогеназы.

М. Uhari, М. Nuutinen, J. Turtinen на основе анализа данных за 1976-1985 гг. длительного применения нитрофурантоина у детей сделали вывод о безопасности его применения. Жизненно опасных НПР не наблюдалось, некоторые пациенты отметили только тошноту и рвоту. В группе детей с рецидивирующей ИМП наблюдали только несколько случаев сыпи, тошноты или рвоты. Все симптомы исчезли после отмены препарата [28].

На фоне приема нитрофурантоина наблюдались единичные случаи лекарственного гепатита, холестатической желтухи и некроза печени, носившие обратимый характер после отмены препарата.

Следует обратить внимание также на то, что нитрофурантоин, рекомендованный для терапии инфекций нижних отделов мочевых путей, доступен в России только в микрокристаллическом виде, тогда как все клинические исследования проводились с его макрокристаллической формой. Однако W. Brumfitt и соавт. провели анализ применения макро- и микрокристаллического нитрофурантоина при длительной профилактике рецидивов ИМП с 1972 по 1992 гг. [17]. Применяли 3 схемы профилактики – в группе А (N 43) пациентки принимали микрокристаллический нитрофурантоин в дозе 50 мг х 2 раза в день, в группе В (N 110)-100 мг макрокристаллического нитрофурантоина (1 раз в день перед сном) и в группе С (N 66) макрокристаллический нитрофурантоин в дозе 50 мг перед сном. У большинства пациенток улучшение достигнуто через 6 месяцев лечения, у 84% пациенток рецидивов не было. Не отмечено различий в эффективности лечения между тремя группами. Число симптоматических эпизодов уменьшилось в 5,4 раза. В группе А 25,6% пациентов преждевременно прекратили лечение из-за побочных эффектов любого типа, тогда как в группе макрокристаллического нитрофурантоина – только 13% ( $p < 0,01$ ). У пациентов пожилого возраста отмечено не больше НПР, чем у молодых. Ни одного жизнеугрожающего побочного эффекта не отмечено. Анализ фекальной флоры не показал повышенного роста нитрофурантоин-резистентных бактерий и элиминации чувствительных коформ. Также и S. Kalowski с соавт. при проведении сравнительного исследования микро- и макрокристаллического нитрофурантоина не выявили различий в эффективности лечения хронических ИМП [18].

Последние работы 2018 г. показали, что в отличие от ципрофлоксацина лечение нитрофурантоином не оказывало влияния на распространённость ни ципрофлоксацин-

резистентных штаммов, ни штаммов, продуцирующих БЛРС [29]. В систематическом обзоре 2017 г. проведен анализ 26 контролируемых исследований, включающих 3052 пациентов и 16 популяционных когортных исследований на выявление токсичности [30]. В целом, качество исследований признано плохим с высоким риском предвзятости. При сравнении с группами пациентов, не получавших профилактики, нитрофурантоин был эффективным в предотвращении ИМП (отношение риска 0,38 в пользу нитрофурантоина, 95% доверительный интервал, 0,30-0,48). Профилактическая эффективность нитрофурантоина выше, чем метенамина гиппурата и сравнима с другими антибиотиками. При сравнении с пациентами, получавшими другие антимикробные препараты, у тех, кто получал нитрофурантоин был увеличенный риск 2,24 (95%CI 1,77-2,83) для несерьезных побочных реакций. Только у одного пациента из всех контролируемых исследований отмечен сильный побочный эффект (интерстициальная пневмония). В когортных исследованиях частота серьезных побочных реакций равна 0,02-1,5 на 1000 пациентов. Риск сильной токсичности увеличивается с длительностью применения нитрофурантоина.

В Кохрейновском систематическом обзоре 19 исследований по профилактике рецидивов цистита было показано, что ежедневный прием или прием 3 раза в неделю антимикробных препаратов в низкой дозе значительно уменьшает риск рецидива инфекций до 85%, с 0,8-3,6 до 0-0,9 случаев в год. Эффективность разных антимикробных препаратов одинакова.

При профилактике рецидивов цистита у женщин период ремиссии был длиннее у пациентов, принимавших нитрофурантоин, по сравнению с цефалексином – 108 и 92 дня соответственно [31].

Широко и эффективно используется нитрофурантоин в дет-

ской практике при лечении рецидивирующей инфекции мочевых путей [32-35]. Эффективность нитрофурантоина при профилактике рецидивов ИМП подтвердили в своих исследованиях Т.А. Stamey и W.E. Stamm [36,37]. В метаанализе G. Williams показан эффект длительного (10-52 недели) применения антибактериальных препаратов, который превосходит плацебо, таким образом обоснованы рекомендации по использованию данного метода терапии [38].

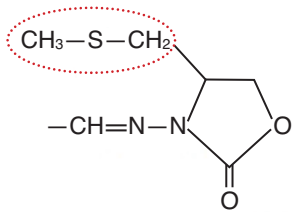
## НИФУРАТЕЛ

Нифурател – химиотерапевтический препарат (5 [(метилтио)-метил]-3[(5-нитрофуруриден)амино]-2-оксазолидинон. Обладает активностью в отношении *E.coli*, *Klebsiella spp.*, *Enterobacter spp.*, *Enterococcus spp.*, *Staphylococcus spp.*, *Streptococcus faecalis*, *Proteus mirabilis*, *Citrobacter spp.*, *Shigella spp.*, *Bacillus subtilis*, *Salmonella spp.* и др. с минимально ингибирующей концентрацией (МИК), составляющей 2,5-50 мкг/мл; выраженной трихомонацидной активностью, также активен *in vitro* в отношении грибов с МИК в отношении *Candida albicans* 500 мкг/мл [39]. *In vitro* нифурател ингибировал *T.vaginalis* в концентрации 0,25 мкг/мл. Обладает активностью в отношении представителей семейства Mollicutes, и, в частности, против *Ureaplasma urealyticum*, значения МИК составили 31,2-125 мкг/мл для *M. pneumoniae*; 15,6-125 для *M. hominis* и 62,2-125 для *U. Urealyticum* (рис. 1) [40].

Активность в отношении трихомонад практически не отличается от таковой у метронидазола, нифурател ингибирует почти 100% штаммов в концентрациях от 0,1 до 10 мкг/мл. Также ингибирует *Bacteroides fragilis* и *Clostridium perfringens*, хотя и в меньшей степени, чем метронидазол [41].

Нифурател не обладает активностью в отношении *Lactobacillus spp.* Это положительный факт





## Нифурател (Макмирор)

производное нитрофурана с **антибактериальными** (*E.coli*, *Klebsiella spp.*, *Enterococcus spp.*, *Staphylococcus spp.*, *Proteus mirabilis* и др.), **противогрибковыми** (*Candida albicans*) и **противопрозоидными** свойствами

- Наличие в химической формуле нифуратела тиозфирной группы обеспечивает:
- Широкий спектр системного действия (бактерии, простейшие, грибы)
- Выраженную бактерицидную и антипротозойную активность
- Низкую вероятность формирования резистентности

Рис. 1. Химическая формула и механизм действия Нифуратела.

для препарата, который применяется для лечения вагинальной и мочевиной инфекции, не вызывая дисбиоза кишечника и влагалища, а также изменения pH влагалища. [42].

**Нифурател** в России выпускается в виде таблеток, 200 мг, и в виде вагинальных лекарственных форм, в комбинации с нистатитом (капсулы и крем). Плохо растворим в воде и ацетоне. Легко растворим в диметилформамиде. Антимикробная активность более широка, чем у нитрофурантоина. Фармакокинетические показатели нифуратела представлены в таблице 2.

**Таблица 2. Фармакокинетика нифуратела**

|                                |                              |
|--------------------------------|------------------------------|
| Пероральная абсорбция          | Неизвестно                   |
| $C_{max}$ 200 мг перорально    | 0,005-0,02 мг/л через 2 часа |
| Период полувыведения из плазмы | 2,75 час                     |
| Объем распределения            | 15 л                         |
| Связь с белками плазмы         | 30%                          |

Антибактериальная активность в моче обусловлена активными метаболитами. При использовании вагинальных суппозиториях нет системной абсорбции или она небольшая.

При инфекциях нижних мочевых путей дозы взрослым перорально 200-400 мг 3 раза в день. В

литературе имеются данные о применении нифуратела при остром неосложненном цистите 400 мг 3 раза в день в первые 1-2 суток с дальнейшим переходом на поддерживающую терапевтическую дозу 200 мг 3 раза в день в последующие 3-4 дня [43,44].

R.N. Gruneberg в своем исследовании сравнивал бактериологические параметры нифуратела с нитрофурантоином в отношении 409 уропатогенов (*E.coli*, *P.mirabilis*, *Klebsiella spp.*, *E. faecalis*, *P. aeruginosa*, *Staphylococci*) [45]. Минимально ингибирующие концентрации у нифуратела были ниже, чем у нитрофурантоина. Бактерицидные концентрации составили 3,23 для нитрофурантоина против 3,16 для нифуратела. Выраженный бактерицидный эффект для обоих препаратов наблюдали при pH =7, различий в степени выраженности их бактерицидного действия выявлено не было.

Y.M.T. Hamilton-Miller с соавт. исследовали активность пяти препаратов нитрофуранового ряда (нитрофурантоин, нифурател, нитрофуразон, фуразолидон, SQ 18,506) в отношении 201 микробного штамма [46]. *E.coli*, *Enterococcus faecalis*, *micrococci*, *Staphylococcus epidermidis* были чувствительны ко всем 5 соединениям. Наиболее активными были фуразолидон и SQ 18,506. Штаммы *Proteus spp.*, *Providentia stuartii*, *P.aeruginosa* обладали рези-

стентностью. Нифурател ингибировал несколько штаммов *Candida albicans*. В целом, антимикробные свойства нифуратела превосходили таковые у нитрофурантоина.

F. Dubini, P. Furneri исследовали активность нифуратела против возбудителей инфекций, передаваемых половым путем: *Chlamydia trachomatis*, *Mycoplasma hominis*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Candida*, *Haemophilus vaginalis*, *Trichomonas vaginalis* [47]. Нифурател обладал выраженным ингибирующим действием в отношении *Chlamydia trachomatis*. Отмечено ингибирование типичных внутриклеточных включений в концентрациях от 15,6 до 62,5 мкг/мл, что в 30 и 8 раз, соответственно, ниже цитотоксической дозы для данных клеток (цитопатогенный эффект при дозе 500 мкг/мл).

W. Mendling, F. Mailland в 2002 году отметили сильную антихламидиальную активность нифуратела, равную метронидазолу, но в отличие от него, обладающему широким антибактериальным спектром активности, включающим грам-отрицательные и грам-положительные микроорганизмы, а также активность против *Chlamydia trachomatis* и *Mycoplasma spp.*, *Candida spp.* и микцеты [48]. Нифурател имеет очень низкий токсикологический профиль, практически не токсичен в остром тесте у мышей и крыс и хорошо переносится при повторном пероральном и вагинальном приёмах. Нифурател не обладает тератогенным эффектом. Сравнение ранних и недавних клинических исследований подтвердило, что в противоположность метронидазолу, нет сообщений о развитии резистентности к нифурателу. Препарат может применяться у беременных, так как у него не отмечено тератогенных эффектов. Более того, у пациенток с вульвагинальной инфекцией нифурател показывает благоприятное соотношение риск/польза [49].

При взаимодействии нифуратела с алкоголем возможны дисульфирам-подобные реакции. Из

нежелательных побочных реакций, в основном, отмечают нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта. Основными противопоказаниями пероральному назначению и приему нифуратела являются: дефицит сахарозы/изомальтозы, непереносимость фруктозы, глюкозо-галактозная мальабсорбция, гиперчувствительность.

В ходе проведенных экспериментальных исследований для лечения вагинальных инфекций, вызванных *Trichomonas vaginalis*, отработаны дозы для комбинированной пероральной и интравагинальной терапии (600 мг/день перорально в течение 7 дней и 250-500 мг/день интравагинально на протяжении 10 дней). Эффективность комбинированной пероральной и интравагинальной терапии всегда выше, чем при применении только перорально (600-800 мг/день) или только интравагинально (250-500 мг/день). Для достижения лучшего результата рекомендован параллельный пероральный прием препарата нифурател сексуальным партнером. При вульвовагините, вызванном *Trichomonas vaginalis*, *Candida albicans* или смешанной бактериальной флорой, введение нифуратела перорально и интравагинально, дополняющиеся местным применением препарата в виде мази, обеспечивало очень хорошие результаты.

Для лечения негонококкового уретрита у мужчин нифурател эффективен при пероральном приеме по 800-1200 мг/день в течение 7-10 дней.

Эффективность нифуратела, перорально по 1200 мг/день на протяжении 1-3 недель для лечения инфекций мочевыводящих путей, вызванных преимущественно *Escherichia coli*, была оценена у более чем 600 пациентов; более высокие показатели эффективности лечения наблюдались при острых ИМП (62-93%), тогда как у пациентов с хроническими ИМП эффективность отмечена лишь в 50% случаев.

При оценке безопасности нифуратела были проанализированы результаты 62 исследований, в которых приняли участие 6319 пациентов. Из них 8 исследований были контролируемые и оценивали эффективность нифуратела с контрольными препаратами (931 пациент); 49 – открытые, неконтролируемые исследования у пациентов с ИМП (перорально, интравагинально или комбинировано) всего обследовано 5185 пациентов; 5 исследований проведены у больных с протозойными кишечными инфекциями при пероральном приеме нифуратела (203 пациента). Всего у 2,2% пациентов зафиксированы нежелательные побочные реакции. Из них в 11,6% случаев отмечали изжогу, 35,8% – тошноту, расстройства пищеварения отмечены у 10,8%, боли в животе – у 1,7%, метеоризм – у 5,8%, зуд, сыпь и крапивница, экзантема, покраснение лица – у 1,7%-5,8%, жжение и раздражение во влагалище – у 14,2%. Число пациентов, прервавших лечение из-за НПР равно 0,11% [50,51].

Нифурател можно безопасно назначать беременным женщинам, как при инфекции мочевых путей, так и при трихомонадной и кандидозной инфекциях. При лечении более чем 150 беременных женщин серьезных нежелательных побочных действий не отмечено [52].

Клиническая эффективность применения нифуратела 600 мг/сут в течение 7 дней перорально и 250-500 мг/сут. в течение 10 дней интравагинально) при вагинальных инфекциях, вызванных *Trichomonas vaginalis*, *Gardnerella vaginalis*, *Candida spp*, *E.coli* и смешанной бактериальной флорой более чем у 800 пролеченных пациенток достигала 82-85%, микробиологическая эффективность – 88-96%. Вагинальное применение нифуратела рекомендуют в дозах 250-500 мг/сут, чаще всего, в течение 8-10 дней; его, в основном, применяют при трихомонадном или кандидозном вагинитах у беременных [53].

Эффективность перорального приема нифуратела в дозе 1200 (400 мг каждые 8 часов) мг/сут в течение 7 дней при лечении инфекций мочевых путей, вызванных *E.coli*, у более чем 600 пациентов была показана в 62-93% случаев. По эффективности он схож с действием нитрофурантоина (100 мг каждые 8 часов в течение 7 дней).

Таким образом, антибактериальная активность препарата примерно равна или превышает активность нитрофурантоина, что делает его пригодным для эффективного лечения инфекций мочевых путей. Профиль безопасности препарата благоприятный, нежелательные побочные реакции возникали редко, в основном со стороны желудочно-кишечного тракта, он хорошо переносился, аллергические реакции были крайне редки.

## ФУРАЗИДИН

Фуразидин представляет собой аналог нитрофурантоина, который имеет более сильный эффект, чем его исходное соединение, на грамположительные и грамотрицательные бактерии, а также по сравнению с сульфонамидом и некоторыми антибиотикорезистентными патогенными штаммами. Активность фуразидина увеличивается в кислой моче. Чем выше значение pH, тем больше уменьшается его эффективность. Фуразидин используется как при острых, так и при хронических инфекциях мочевыводящих путей [54-56].

После приема внутрь фуразидин быстро всасывается из пищеварительного тракта, достигая максимальной концентрации в плазме в течение получаса (максимальной терапевтической концентрации после 1,5-2 часов) и сохраняется в течение 4-5 часов.

Примерно 13-40% от дозы фуразидина выводится в неизменном виде в течение первых суток после введения. Средние

концентрации фуразидина в моче (от 0,45 до 6,25 мг/мл) находятся в пределах значений минимальных подавляющих концентраций (МПК) для 80% патогенных штаммов кишечной палочки.

### **Взаимодействие с другими лекарственными препаратами**

Фуразидин является антагонистом налидиксовой кислоты, ингибируя ее бактериостатическую активность. Урикозурические препараты, такие как пробеницид (в больших дозах) и сульфинпиразон уменьшают канальцевую секрецию производных нитрофурана и могут вызвать накопление фуразидина в организме, увеличивая его токсичность и снижая концентрацию в моче ниже минимальной бактериостатической, что приводит к снижению терапевтической эффективности данного препарата. Одновременное введение ощелачивающих средств, содержащих трисилат магния, ухудшает всасывание фуразидина.

Нежелательные побочные действия фуразидина такие же как и для всей группы нитрофуранов. Со стороны нервной системы на фоне лечения нитрофуранами отмечены головокружение, головные боли, сонливость, нарушения зрения, периферическая нейропатия [57].

### **Особые предостережения**

У пациентов с почечной недостаточностью, анемией, дефицитом

витамина В и фолиевой кислоты, а также с заболеваниями легких необходимо соблюдать особую осторожность. У пациентов с сахарным диабетом может развиваться полинейропатия. Клинические исследования показали отрицательное влияние на функцию яичек. Они могут снижать подвижность сперматозоидов, уменьшать секрецию спермы и вызывать патологические изменения в морфологии сперматозоидов.

### **Особые категории пациентов**

В течение первого триместра беременности фуразидин не рекомендован к применению. В связи с риском развития гемолитической анемии у плода рекомендуется соблюдать особую осторожность при назначении нитрофуранов женщинам в 3 триместре беременности. У кормящих матерей также не рекомендовано применение нитрофурантоина из-за его проникновения в грудное молоко. У матерей, принимавших нитрофурантоин, и их новорожденных детей наблюдали удлинение времени образования фибрина и повышение активности плазминогена. А.Е. Czeizel с соавт. на основе проспективного анализа 61016 беременных женщин, получавших фуразидин на 2-м и 3-м месяцах беременности по поводу ИМП, за период 1980-1996 гг сделали заключение о том, что фуразидин не увеличивал частоту врожденных пороков развития [58].

У лиц пожилого возраста нитрофурантоин следует принимать с осторожностью, в связи с повышенным риском развития легочных осложнений, что необходимо контролировать. У пациентов с печеночной недостаточностью нитрофурантоин не должен применяться, и при длительном приеме нитрофурантоина необходимо проверять функцию печени. Длительная терапия ( $\geq 12$  месяцев) может привести к повышению концентрации креатинина в плазме крови. У пациентов с почечной недостаточностью нитрофурантоин необходимо дозировать в зависимости от концентрации креатинина в крови и по скорости клубочковой фильтрации.

Тем не менее, многочисленные клинические исследования показали, что побочные эффекты редки и не носят характера серьезных.

В заключение, хотелось бы отметить, что, несмотря на имеющиеся сходства в строении молекул препаратов нитрофуранового ряда, каждая молекула имеет свои особенности, которые выражаются и в проявлении клинического эффекта, и переносимости.

Главное, что вызывает «новый» интерес в урологии к этой группе препаратов сегодня – это редкое формирование резистентности и довольно широкий спектр антимикробной активности для применения в урологической практике. ■

**Ключевые слова:** инфекции мочевых путей, нитрофурантоин, фуразидин, нифурател, острый цистит, посткоитальный цистит, рецидивирующий цистит.

**Key words:** urinary tract infection, nitrofurantoin, furazidin, nifuratel, acute cystitis, postcoital cystitis, recurrent cystitis.

### **Резюме:**

Увеличивающийся уровень антимикробной резистентности у микроорганизмов является одной из важных проблем здравоохранения. Основной движущей силой является повсеместное потребление антибиотиков. ВОЗ сигнализирует о

### **Summary:**

**Nitrofurans in the urological practice: are they all the same and why are we getting back to them today?**  
Perepanova T.S.

The article comprises a literature review on nitrofurans,



росте антимикробной резистентности вместе с неуклонным снижением открытия новых антимикробных препаратов. Чтобы контролировать антимикробную резистентность необходимо более рационально использовать существующие препараты. Поэтому, необходима переоценка эффективности и побочных эффектов старых уже много лет известных нам антимикробных препаратов, таких как нитрофураны.

Нитрофураны очень эффективны при острых инфекциях, в основном в мочевых путях с низкой концентрацией препарата в тканях, они не вызывают бактериальную резистентность так быстро, как другие антибиотики.

Несмотря на имеющиеся сходства в строении молекул препаратов нитрофуранового ряда, каждая молекула имеет свои особенности, которые выражаются и в проявлении клинического эффекта и переносимости. Главное, что вызывает «новый» интерес в урологии к этой группе препаратов на сегодня – это редкое формирование резистентности и довольно широкий спектр антимикробной активности для применения в урологической практике.

Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

which are chemotherapeutic drugs with antimicrobial action.

Due to the growth of resistance to broad-spectrum antibiotics – cephalosporins and fluoroquinolones, the use of which is sharply limited during the lower urinary tract infections, nitrofurans, along with fosfomycin trometamol, remain the first-choice drugs for treating acute and recurrent lower urinary tract infections (LUTI).

This paper presents the microbiological, pharmacokinetic and clinical data of various representatives of the nitrofuran group: nitrofurantoin, nifuratel and furazidin. A Cochrane modern systematic review on the use of nitrofurans in the prevention of recurrent LUTI is shown. The data on undesirable side effects of administration of nitrofurans, on the safety of their use and interaction with other drugs, as well as on the use of this group of drugs in special categories of patients are provided.

Author declare lack of the possible conflicts of interests.

## ЛИТЕРАТУРА

- Goossens H, Ferech M, Vander Stichele R, Elseviers M, ESAC Project Group. Outpatient antibiotic use in Europe and association with resistance: a cross-national database study. *Lancet* 2005;365(9459):579e87. [2] Tacconelli E. Antimicrobial use: risk driver of multidrug resistant microorganisms in healthcare settings. *Curr Opin Infect Dis* 2009;22:352e8.
- World Health Organisation. Global action plan on antimicrobial resistance. Geneva: WHO; 2015. [www.who.int/drugresistance/en](http://www.who.int/drugresistance/en).
- Федеральные клинические рекомендации «Антимикробная терапия и профилактика инфекций почек, мочевыводящих путей и мужских половых органов», Москва, 2017г, 70с.
- Многоцентровое исследование резистентности возбудителей амбулаторных инфекций мочевыводящих путей (UTIAP-3). Научный отчет НИИ антимикробной химиотерапии ГОУ ВПО «Смоленская государственная медицинская академия» Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию. М. 2006
- Albert X, Huertas I, Pereiro II, Sanfelix J, Gosalbes V, Perrota C. Antibiotics for preventing recurrent urinary tract infection in non-pregnant women. *Cochrane Database Syst Rev* 2004;(3):CD001209
- Sanchez GV, Baird AM, Karlowky JA, Master RN, Bordon JM. Nitrofurantoin retains antimicrobial activity against multidrug-resistant urinary Escherichia coli from US outpatients. *J Antimicrob Chemother* 2014;69:3259e62).
- Nicolle LE, Bradley S, Colgan R, et al. Infectious Diseases Society of America guidelines for the diagnosis and treatment of asymptomatic bacteriuria in adults. *Clin Infect Dis* 2005;40:643-54.
- Nicolle LE, Harding GK, Thomson M, et al. Efficacy of five years of continuous, low-dose trimethoprim-sulfamethoxazole prophylaxis for urinary tract infection. *J Infect Dis* 1988;157:1239
- Stamm WE, Counts GW, McKeivitt M, Turck M, Holmes KK. Urinary prophylaxis with trimethoprim and trimethoprim-sulfamethoxazole: efficacy, influence on the natural history of recurrent bacteriuria, and cost control. *Rev Infect Dis*, 1982;4(2):450-5.
- A.E.Muller, E.M.Verhaegh, S. Harbarth, J.W.Mouton, A. Huttner. Nitrofurantoin's efficacy and safety as prophylaxis for urinary tract infections: a systematic review of the literature and meta-analysis of controlled trials. *Clinical Microbiology and Infection* 23 (2017) 355-362
- «Old» is not always bad.T.J. Verheij, S.E. Geerlings. DOI <http://dx.doi.org/10.1016/j.cmi.2016.08.003>
- Dorota Olender, Justyna Żwawiak, and Lucjusz Zaprutko, *Pharmaceuticals* (Basel). 2018 Jun; 11(2): 54. doi: 10.3390/ph11020054
- Практическое руководство по антиинфекционной химиотерапии/ под ред. Л.С. Страчунского, Ю.Б.Белоусова, С.Н. Козлова, Смоленск: МАКМАХ,2007.-с.128)
- Roger G. Finch, David Greenwood, S. Ragnar Norrby, Richard J Whitley. *Livigstone*, 2003,328-334s
- Holmberg L, Boman G. Pulmonary reactions to nitrofurantoin. 447 cases reported to the Swedish Adverse Drug Reaction Committee 1966-1976. *Eur J Respir Dis*. 1981 Jun;62(3):180-9
- Holmberg L, Boman G, Böttiger LE, Eriksson B, Spross R, Wessling A Adverse reactions to nitrofurantoin. Analysis of 921 reports. *Am J Med*. 1980 Nov;69(5):733-8.
- Brumfitt W, Hamilton-Miller J.M. Efficacy and safety profile of long-term nitrofurantoin in urinary infections: 18 years' experience. *J Antimicrob Chemother*. 1998. 42 (3): 363-71
- Kalowski S, Radford N, Kincaid-Smith P. Crystalline and macrocrystalline nitrofurantoin in the treatment of urinary-tract infection. *N Engl J Med*. 1974 Feb 14;290(7):385-7
- Guay D.R. An update on the role of nitrofurans in the management of urinary tract infections. *Drugs*. 2001; 61(3):353-64., Cunha B.A. Antibiotic side effects. *Med Clin North Am*. 2001. 85 (1): 149-85.
- Brumfitt W, Hamilton-Miller J.M. Efficacy and safety profile of long-term nitrofurantoin in urinary infections: 18 years' experience. *J Antimicrob Chemother*. 1998. 42 (3): 363-71 ;
- Karpman E., Kurzrock E.A. Adverse reactions of nitrofurantoin, trimethoprim and sulfamethoxazole in children. *J Urol*. 2004. 172 (2): 448-53
- Roger G. Finch, David Greenwood, S. Ragnar Norrby, Richard J Whitley. Antibiotic and Chemotherapy. Anti-infective agents and their use in therapy.

Churchill Livingstone, 2003,328-334s

23. Goettsch W.G., Janknecht R., Herings R.M. Increased treatment failure after 3-days' courses of nitrofurantoin and trimethoprim for urinary tract infections in women: a population-based retrospective cohort study using the PHARMO database. *Br J Clin Pharmacol.* 2004. 58 (2): 184-9
24. Hoang P, Salbu RL, Updated Nitrofurantoin Recommendations in the Elderly: A closer Look at the Evidence. *Consult Pharm.*2016; 31:381-4
25. Ho PL, Ng KY, Lo WU, Law PY, Lai EL, Wang Y et al. Plasmid-mediated oqxAB is an important mechanism for Nitrofurantoin resistance in *Escherichia coli*. *Antimicrob Agents Chemother.* 2015; 60:537-43
26. Huttner A, Verhaegh EM, Harbarth S, Muller AE, Theuretzbacher U, Mouton JW. Nitrofurantoin revisited: a systematic review and meta-analysis of controlled trials. *J Antimicrob Chemother.*2015;70:2456-64
27. Scherwin J, Holm P. Long-term treatment with sulphamethoxazole/trimethoprim (Bactrim) and nitrofurantoin in chronic urinary tract infections. A controlled clinical trial. *Chemotherapy.* 1977;23(4):282-8
28. Uhari M, Nuutinen M, Turtinen J. *Pediatr Infect Dis J.* 1996 May;15(5):404-8.)
29. Stewardson A.J., Vervoot J, Adriaenssens N, Coenen S, Godycki-Cwirko M, Kowalczyk A., Huttner B., Lammens C., Malhotra-Kumar S., Goossens H., Harbarth S.; SATURN WP1 AND wp3 Study Groups. Effect of outpatients antibiotics for urinary tract infections on antimicrobial resistance among commensal Enterobacteriaceae: a multinational prospective cohort study. *Clin Microbiol Infect.*2018 Jan 10
30. A.E.Muller, E.M.Verhaegh, S. Harbarth, J.W.Mouton, A. Huttner. Nitrofurantoin's efficacy and safety as prophylaxis for urinary tract infections: a systematic review of the literature and meta-analysis of controlled trials. *Clinical Microbiology and infection* 23 (2017) 355-362
31. Sourander L, Saarimaa H. Effect of long-term treatment of urinary tract infection with a single dose in the evening. *Chemotherapy.* 1975;21(1):52-5
32. Irvani A, Klimberg I, Briefer C, Munera C, Kowalsky SF, Echols RM. *J Antimicrob Chemother.* 1999 Mar;43 Suppl A:67-75. A trial comparing low-dose, short-course ciprofloxacin and standard 7 day therapy with co-trimoxazole or nitrofurantoin in the treatment of uncomplicated urinary tract infection.
33. Yüksel S, Oztürk B, Kavaz A, Özçakar ZB, Acar B, Güriz H, Aysev D, Ekim M, Yalçınkaya F. Antibiotic resistance of urinary tract pathogens and evaluation of empirical treatment in Turkish children with urinary tract infections. *Int J Antimicrob Agents.* 2006 Nov;28(5):413-6. Epub 2006 Sep 26;
34. Helin I, Three-day therapy with cephalexin for lower urinary tract infections in children. *Scand J Infect Dis.* 1984;16(3):305-7;
35. Baka-Ostrowska M. Pol Merkur Lekarski. 2008;24 Suppl 4:95-7. Review. Polish. Vesicoureteral reflux and urinary tract infections).
36. Stamey TA, Condy M, Mihara Prophylactic efficacy of nitrofurantoin macrocrystals and trimethoprim-sulfamethoxazole in urinary infections. Biologic effects on the vaginal and rectal flora. *G.N Engl J Med.* 1977 Apr 7;296(14):780-3.
37. Stamm WE, Counts GW, McKevitt M, Turck M, Holmes KK. Urinary prophylaxis with trimethoprim and trimethoprim-sulfamethoxazole: efficacy, influence on the natural history of recurrent bacteriuria, and cost control. *Rev Infect Dis.* 1982 Mar-Apr;4(2):450-5.
38. Williams G, Craig JC. Long-term antibiotics for preventing recurrent urinary tract infection in children. *Cochrane Database Syst Rev.* 2011 Mar 16;(3):CD001534. doi: 10.1002/14651858.CD001534.pub3. Review
39. Coppi G. Nifuratel: pharmacokinetics in rat and rabbit. Archives of Polichem-Report of November 30th 1992
40. Delivenneri A, Conrado M, Dzik S et al. Terapeutica das infeccoes vaginais com novo quimiotherapico Nifuratel. *Rev Bras Med* 1969; 26;261
41. Di Paola M, Di Tocco M, Suppa F. Sulla terapia della tricomoniasi vaginale con nifuratel. *Min Ginecol* 1970; 22 (N 17);853
42. Fowler W, Hussain M. Nifuratel in trichomonal vaginitis. *Brit J Ven Dis*,1968; 44; 331
43. J.Kladensky Nifuratel in treatment of acute uncomplicated urinary tract infections// *Czech urology* 1998. - 5:8-10
44. J.Kladensky Benefit of Nifuratel in treating acute uncomplicated urinary tract infections// *Urologie pro praxi.*-2006. - 3:108-110
45. Gruneberg R.N. The use of nitrofurans in the treatment of urinary tract infections with some observations on the in vitro properties of nifuratel. In: F. Gasparri, G.Gargani, P.Periti, Firenze, Italy, 1972, pp.109-112
46. Hamilton-Miller JMT, Brumfitt W, Williams RJ. Comparative in vitro activity of five nitrofurans. *Chemotherapy* 1978;24; 161
47. Dubini F, Furneri P Attivita antimicrobica del Nifuratel. *G Ital Chemoter* 1985; 32:545
48. Mendling W, Mailland F. Microbiological and Pharmacotoxicological Profile of Nifuratel and vits Favourable Risk/Benefit Ratio for the Treatment of Vulvo Vginal Infections// *Arzneim Forsch/drug Res* 2002;52(1):8-13
49. Gagliardi, S.; Consonni, S.; Ronzoni, A.; Bulgheroni, A.; Ceriani, D. Nifuratel Sulfoxide for Use in the Treatment of Bacterial Infections. *EP Patent EP 2797914 B1*, 16 September 2015
50. Arnold M. Vergleich von Nifuratel un Tinidazol bei Trichomonaden vaginitis. *Ther Umsch* 1974; 31:202;
51. Brumfitt W. The use of nifuratel in asymptomatic bacteriuria in pregnancy and the frequency-disuria syndrome in general practice.// In: F. Gasparri, G. Gargani, P.Periti. Diagnosis and Chemotherapy of urogenital infections. *Edizioni Medicine* P.Periti, Firenze, Italy 1972, pp.411-416.
52. Aure J Chr, Gjonnaess. Treatment of candida vaginitis with nifuratel. *Acte Obst et Gynec Scandinav* 1969; 49-95; Carrera Macia JM, Dexeus S. Tratamento de la leucorrea infecciosa. *Rev Esp de Obstet y Gynecol* 1966; 25:308;
53. Liang Q, Li N, Song S, Zhang A, Duan Y. High-dose nifuratel for simple and mixed aerobic vaginitis: a single-center prospective open-label cohort study. *J Obstet Gynecol Res* 2016 Oct; 42 (10):1354-1360
54. Bains, A.; Buna, D.; Hoag, N.A. A retrospective review assessing the efficacy and safety of nitrofurantoin in renal impairment. *Can. Pharm. J.* 2009, 142, 248-252.
55. Cunha, B.A.; Schoch, P.E.; Hage, J.R. Nitrofurantoin: preferred empiric therapy for community-acquired lower urinary tract infections. *Mayo Clin. Proc.* 2011, 86, 1243-1244.
56. El-Zaher, A.A.; Mahrouse, M.A. A validated spectrofluorometric method for the determination of nifuroxazide through coumarin formation using experimental design. *Chem. Cent. J.* 2013, 7, 90
57. Männistö P, Karttunen P. Pharmacokinetics of furagin, a new nitrofurantoin congener, on human volunteers. *Int J Clin Pharmacol Biopharm.* 1979 Jun;17(6):264-70
58. Czeizel AE, Rockenbauer M, Sorensen HT, Olsen J.A population-based case-control teratologic study of furazidone, a nitrofurantoin-derivative treatment during pregnancy. *Clin Nephrol.* 2000 Apr;53(4):257-63

## REFERENCES (3, 4, 13)

3. Федеральные клинические рекомендации «Антимикробная терапия и профилактика инфекций почек, мочевыводящих путей и мужских половых органов», Москва, 2017г, 70с.
4. Многоцентровое исследование резистентности возбудителей амбулаторных инфекций мочевыводящих путей (УТИАР-3). Научный отчет НИИ антимикробной химиотерапии ГОУ ВПО «Смоленская государственная медицинская академия» Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию. М. 2006
13. Практическое руководство по антиинфекционной химиотерапии/ под ред. Л.С. Страчунского, Ю.Б. Белоусова, С.Н. Козлова, Смоленск: МАК-МАХ, 2007.-с.128)



# МАКМИРОР®

нифурател, таб. 200мг №20

## Эмпирическая терапия инфекций нижних мочевыводящих путей<sup>1,2</sup>

Нитрофуран с расширенным  
спектром активности:

- Грам «+» и Грам «-» бактерии:  
*E.coli, Klebsiella spp., Enterococcus spp.,  
Staphylococcus spp.* и др.
- Грибы: *Candida spp.*
- Простейшие: *Trichomonas vaginalis* и др.



Позволяет достичь эрадикацию патогенной флоры в мочевых путях и в кишечнике, сохраняя лакто- и бифидобактерии кишечника<sup>3</sup>



Продемонстрировал высокую клиническую эффективность и низкую частоту рецидивов в лечении циститов<sup>1,4-7</sup>



Возможно применение при беременности<sup>1</sup>



1. Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения Макмирор. Регистрационный номер: П N015307/01
2. Ткачук В.Н. и соавт. Эффективность нифуратела при лечении острого неосложненного цистита у женщин//Урологические ведомости.-2018.-Том8.-С.109-110
3. Конаныхина С.Ю., Сердюк О.Л. Эффективность применения Нифуратела при лечении дисбактериоза у детей//Вопросы практической педиатрии. - 2006. - Том 1. - №4.-С. 131-134.
4. J.Kladensky Benefit of Nifuratel in treating acute uncomplicated urinary tract infections// Urologie pro praxi.-2006. - 3:108-110
5. J.Kladensky Nifuratel in treatment of acute uncomplicated urinary tract infections//Czech urology 1998. - 5:8-10
6. Осипенко О.Д. Сравнительная эффективность Макмирора, фурагина растворимого, нитрофурантоина в профилактике рецидивов цистита// «Почки», 3 (13) 2015
7. Домбровский Я.А., Иванов Д.Д. Применение нифуратела в терапии инфекций мочевыводящих путей//Почки.-2014.-4(10)

Информация предназначена для медицинских и фармацевтических работников.  
На правах рекламы.



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





# Инструкция для авторов журнала «Экспериментальная и клиническая урология»

Журнал публикует статьи по вопросам экспериментальной и клинической урологии, смежным и пограничным медицинским дисциплинам (андрология, онкоурология, урогинекология, детская урология, туберкулез мочеполовых органов и др.).

В журнале публикуются оригинальные и дискуссионные статьи, лекции, обзоры литературы, клинические наблюдения, методические рекомендации, новые медицинские технологии, другие методические материалы.

## ОБЩИЕ ПРАВИЛА

Рукопись статьи должна быть представлена в 2 экземплярах, напечатанная стандартным шрифтом Times Roman 12 через 1,5 интервала на одной стороне бумаги А4 с полями в 2,5 см по обе стороны текста. Рукопись статьи должна иметь:

1. Титульный лист;
2. Резюме на русском языке (объемом 1700 знаков, включая пробелы);
3. Ключевые слова;
4. Введение;
5. Материалы и методы;
6. Результаты;
7. Обсуждение;
8. Заключение/Выводы;
9. Таблицы;
10. Подписи к рисункам;
11. Иллюстрации;
12. Библиография (не более 20 наименований для оригинальной статьи и 50 – для литобзора).

Страницы должны быть пронумерованы.

Все материалы представляются также на электронном носителе в редакторе Microsoft Word (не ниже 93-97 версии) на адрес 105425, Москва, 3 Парковая ул. 51, орг-метод. отдел или направляться по электронному адресу: [ecuro@yandex.ru](mailto:ecuro@yandex.ru).

К рукописи должно прилагаться официальное направление учреждения, в котором проведена работа. На первой странице статьи должна быть виза и подпись руководителя учреждения, заверенная печатью учреждения. На последней странице – подписи всех авторов. Все представленные статьи рецензируются и обсуждаются на редакционной коллегии.

**Титульный лист** должен содержать:

1. Название статьи;
2. Фамилии, инициалы, место работы всех авторов;
3. Полное наименование учреждения, в котором выполнялась работа;
4. Фамилию, имя, отчество, полный почтовый адрес, номера телефона и e-mail автора, ответственного за контакты с редакцией;

**Резюме** печатается на отдельной странице, должно содержать 1700 знаков. Там же должны помещаться «ключевые слова».

**Текст.** Объем оригинальной статьи не должен превышать 8-10 машинописных страниц, объем клинических наблюдений – 3-4 страниц. Объем лекций и обзоров не должен превышать 12-15 страниц.

## СТРУКТУРА ОРИГИНАЛЬНЫХ СТАТЕЙ

### ВВЕДЕНИЕ

В нем формулируется цель и задачи исследования, кратко сообщается о состоянии вопроса со ссылками на наиболее значимые публикации.

### МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Приводятся характеристики материалов и методов исследования.

## РЕЗУЛЬТАТЫ

Результаты следует представлять в логической последовательности в тексте, таблицах и рисунках. В рисунках не следует дублировать данные, приведенные в таблицах. Рисунки и фотографии рекомендуется представлять в цветном изображении. Фотографии представлять в формате .jpg с разрешением 600 dpi. Материал должен быть подвергнут статистической обработке. Подписи к иллюстрациям печатаются на той же странице через 1,5 интервала с нумерацией арабскими цифрами соответственно номерам рисунков. Подпись к каждому рисунку состоит из названия и объяснений. В подписях к микрофотографиям необходимо указать степень увеличения. Величины измерений должны соответствовать Международной системе единиц (СИ).

## ТАБЛИЦЫ

Каждая таблица печатается на отдельной странице через 1,5 интервала и должна иметь название и порядковый номер, соответствующий упоминанию в тексте. Каждый столбец в таблице должен иметь краткий заголовок.

## ОБСУЖДЕНИЕ

Надо выделять новые и важные аспекты исследования и по возможности сопоставлять их с данными других авторов.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Должно отражать основное содержание и выводы работы.

## ПРАВИЛА ОФОРМЛЕНИЯ БИБЛИОГРАФИЧЕСКИХ ССЫЛОК

Библиографические ссылки в статье обозначаются номерами в порядке цитирования в квадратных скобках. Список литературы составляется в соответствии с ГОСТом Р 7.0.5-2008 и печатается на отдельном листе через 1,5 интервала. Предпочтительны ссылки на литературу не более 5-7-летней давности.

### Порядок составления списка следующих:

- **Для книг** – фамилия и инициалы автора (авторов), полное название, место и год издания, издательство, общее количество страниц;
- **Для глав в книгах** и статей в сборниках – фамилию и инициалы автора (авторов), полное название статьи, «В кн.: или «In:», полное название книги, фамилию и инициалы редактора (редакторов), место и год издания, издательство, номера первой и последней страниц;
- **Для журнальных статей** – фамилию и инициалы всех авторов, полное название статьи, название журнала, том издания, номер, номера первой и последней страниц;
- **Для диссертаций** – фамилия и инициалы автора, докторская или кандидатская, полное название работы, год и место издания.

Редколлегия оставляет за собой право редактировать материалы, представлять комментарии к публикуемым материалам, отказывать в публикации.

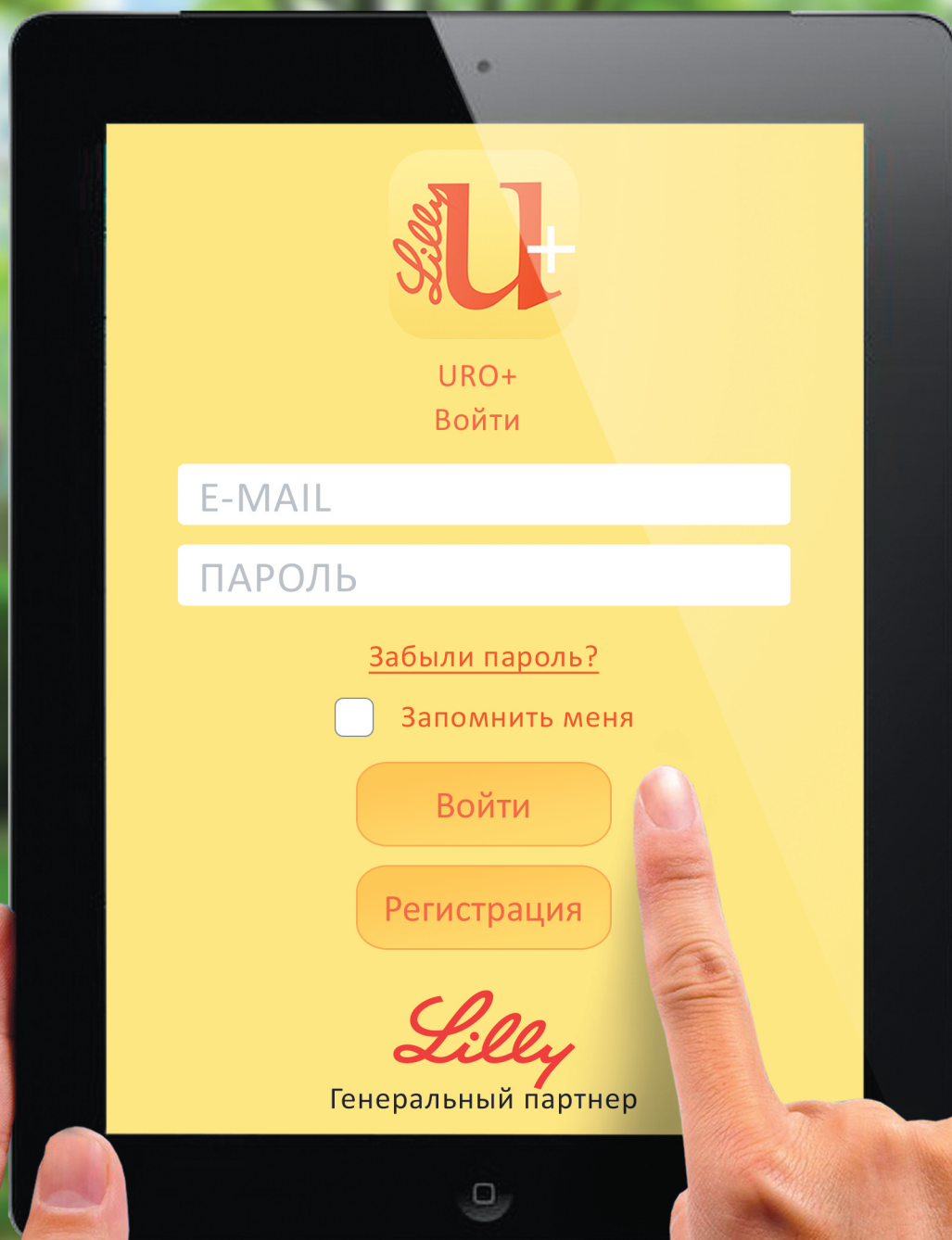
Если статья не принимается к печати, то рукопись не возвращается и автору отсылается аргументированный отказ.





## Мобильное приложение для урологов

*Всегда в курсе всех  
урологических новостей!*



App Store



Google play





# 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)







**«Заниматься наукой в России сейчас - это подвиг.»**

**Леонид Рошаль,  
директор НИИ неотложной детской хирургии  
и травматологии, «Детский доктор мира»**



**Москва 2018**  
**[www.esuro.ru](http://www.esuro.ru)**

Журнал «Экспериментальная и клиническая урология»  
включен в обновленный Перечень ВАК от 2017 года.



9 772222 854006