

CONSILIUM MEDICUM

Том 19, №7, 2017

VOL. 19, N7, 2017

ЖУРНАЛ ВКЛЮЧЕН В ПЕРЕЧЕНЬ ИЗДАНИЙ, РЕКОМЕНДОВАННЫХ ВЫСШЕЙ АТТЕСТАЦИОННОЙ КОМИССИЕЙ

УРОЛОГИЯ НЕФРОЛОГИЯ UROLOGY NEPHROLOGY

Проблема недержания мочи
после радикальной простатэктомии

Предоперационная оценка степени
злокачественности и стадии рака
предстательной железы

Простат-специфический антиген
как маркер заболеваний предстательной
железы

Корреляция данных противовирусных
антител и морфологических изменений
при раке мочевого пузыря

Периоперационные показатели
качества жизни больных локализованным
раком почки

Реабилитация больных хроническим
циститом

Факторы прогноза клинического течения
синдрома болезненного мочевого пузыря

Геморрагический цистит у женщин

Диагностика мужского бесплодия

Эректильная дисфункция

CONSIPIUM MEDICUM

2017 г., Том 19, №7
2017, VOL. 19, NO. 7

Главный редактор номера:

О.Б. Лоран – акад. РАН, д-р мед. наук, проф.

Editor-in-Chief of the issue:

Oleg B. Loran – prof., MD, PhD

Главный редактор журнала: Б.А. Филимонов

Editor-in-Chief: Boris A. Filimonov, PhD

Журнал зарегистрирован в Федеральной службе по надзору в сфере связи, информационных технологий и массовых коммуникаций (Роскомнадзор)
Рег. номер: ПИ №ФЦ77-63969.

Общий тираж 5 5 тыс. экз.

Учредитель ЗАО «Медицинские издания».

Издательство ЗАО «Консилиум Медикум».

Издание распространяется бесплатно.

Каталог «Пресса Россия» 11776.

Авторы, присылающие статьи для публикаций, должны быть ознакомлены с инструкциями для авторов и публичным авторским договором.

Информация для авторов на сайте www.hrmp.ru.

Редакция не несет ответственности за содержание рекламных материалов. В статьях представлена точка зрения авторов, которая может не совпадать с мнением редакции журнала. Полное или частичное воспроизведение материалов, опубликованных в журнале, допускается только с письменного разрешения редакции.

Все права защищены. 2017 г.

Научное производственно-практическое издание

для профессионалов в области здравоохранения.

Согласно рекомендациям Роскомнадзора выпуск

и распространение данного производственно-практического издания допускаются без размещения знака информационной продукции.

**«Объединённая редакция»
«Ob'edinyonnaya redaktsia»**

Адрес: 123056, Москва, ул. Юлиуса Фучика, д. 6, стр. 2, ком. 16, пом. I, эт. 3

Телефон/факс:

+7 (499) 500-38-83

E-mail: or@hrmp.ru

Исполнительный директор:

Э.А. Батова

Научные редакторы:

Д.В. Волкова,

С.В. Гончаренко,

М.Б. Капелович,

Д.А. Катаев,

Е.В. Наумова

Арт-директор:

Э.А. Шадзевский



объединённая
редакция

Адрес издателя:

125167, Москва,

Новый Зыковский пр-д, д. 3, офис 40

Адрес типографии:

107023, Москва,

ул. Электrozаводская, д. 21

ММА «МедиаМедика»**ММА «MediaMedica»**

Адрес: 115054, Москва,
Жуков проезд, стр. 19

Почтовый адрес: 127055, Москва, а/я 37

Телефон/факс: +7 (495) 926-29-83

E-mail: media@con-med.ru

Электронная версия: www.con-med.ru

Директор: Т.Л. Скоробогат

tatiana@con-med.ru

Менеджер по работе с ключевыми

клиентами: Н.А. Зуева

nelly@con-med.ru

Директор по рекламе: Н.М. Сурова

Менеджеры по рекламе: Т.А. Романовская,

С.Ю. Шульгина, Е.Д. Кандина, А.С. Баринава,

А.С. Спирина

Менеджер по работе с подписчиками:

Телефон: +7 (495) 926-29-83 (доб. 125)

E-mail: subscribe@con-med.ru

**РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ****EDITORIAL BOARD****Аронов Д.М.,**

профессор, д.м.н. (Москва)

David M. Aronov,

prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Бойцов С.А.,

чл.-кор. РАН, профессор, д.м.н. (Москва)

Sergey A. Boytsov,

prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Захарова И.Н.,

профессор, д.м.н. (Москва)

Irina N. Zakharova,

prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Маев И.В.,

академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)

Igor V. Maev,

prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Поддубная И.В.,

академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)

Irina V. Poddubnaya,

prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Прилепская В.Н.,

профессор, д.м.н. (Москва)

Vera N. Prilepskaya,

prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Смулевич А.Б.,

академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)

Anatoly B. Smulevich,

prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Чазова И.Е.,

академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)

Irina E. Chazova,

prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Шестакова М.В.,

академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)

Marina V. Shestakova,

prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

**АКУШЕРСТВО и ГИНЕКОЛОГИЯ
(OBSTETRICS and GYNECOLOGY)**

Аполихина И.А., профессор, д.м.н. (Москва)
Inna A. Apolikhina, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Кузнецова И.В., профессор, д.м.н. (Москва)
Irina V. Kuznetsova, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Макацария А.Д., чл.-кор. РАН, профессор, д.м.н.
(Москва)
Alexandr D. Makatsariya, prof., MD, PhD
(Moscow, Russia)

Серов В.Н., академик РАН, профессор, д.м.н.
(Москва)
Vladimir N. Serov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Сметник В.П., профессор, д.м.н. (Москва)
Vera P. Smetnik, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

**АЛЛЕРГОЛОГИЯ и ИММУНОЛОГИЯ
(ALLERGOLOGY and IMMUNOLOGY)**

Ильина Н.И., профессор, д.м.н. (Москва)
Natalia I. Ilina, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Феденко Е.С., профессор, д.м.н. (Москва)
Elena S. Fedenko, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Хайтов Р.М., академик РАН, профессор, д.м.н.
(Москва)
Rahim M. Khaitov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

**АНЕСТЕЗИОЛОГИЯ и РЕАНИМАТОЛОГИЯ
(ANESTHESIOLOGY and CRITICAL CARE
MEDICINE)**

Блохин Б.М., профессор, д.м.н. (Москва)
Boris M. Blokhin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Бутров А.В., профессор, д.м.н. (Москва)
Andrei V. Butrov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Молчанов И.В., профессор, д.м.н. (Москва)
Igor V. Molchanov, prof., MD, PhD
(Moscow, Russia)

Руднов В.А., профессор, д.м.н. (Екатеринбург)
Vladimir A. Rudnov, prof., MD, PhD
(Ekaterinburg, Russia)

Цыпин Л.Е., профессор, д.м.н. (Москва)
Leonid E. Tsy-pin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Шифман Е.М., профессор, д.м.н. (Москва)
Efim M. Shifman, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

**ВНУТРЕННИЕ БОЛЕЗНИ и ГЕРИАТРИЯ
(INTERNAL MEDICINE and GERIATRICS)**

Дворецкий Л.И., профессор, д.м.н. (Москва)
Leonid I. Dvoretzky, prof., MD, PhD
(Moscow, Russia)

Драпкина О.М., чл.-кор. РАН, профессор, д.м.н.
(Москва)
Oxana M. Drapkina, prof., MD, PhD
(Moscow, Russia)

Кириченко А.А., профессор, д.м.н. (Москва)
Andrei A. Kirichenko, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Конев Ю.В., профессор, д.м.н. (Москва)
Yurii V. Konev, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Лазебник Л.Б., профессор, д.м.н. (Москва)
Leonid B. Lazebnik, prof., MD, PhD
(Moscow, Russia)

Сыркин А.Л., профессор, д.м.н. (Москва)
Abram L. Syrkin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Трухан Д.И., профессор, д.м.н. (Омск)
Dmitry I. Trukhan, prof., MD, PhD (Omsk, Russia)

Чукаева И.И., профессор, д.м.н. (Москва)
Irina I. Chukaeva, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

**ГАСТРОЭНТЕРОЛОГИЯ и ГЕПАТОЛОГИЯ
(GASTROENTEROLOGY and HEPATOLOGY)**

Ивашкин В.Т., академик РАН, профессор, д.м.н.
(Москва)
Vladimir T. Ivashkin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Калинин А.В., профессор, д.м.н. (Москва)
Andrei V. Kalinin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Минушкин О.Н., профессор, д.м.н. (Москва)
Oleg N. Minushkin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Надинская М.Ю., доцент, к.м.н. (Москва)
Mariia Yu. Nadinskaia, PhD (Moscow, Russia)

Парфенов А.И., профессор, д.м.н. (Москва)
Asfod I. Parfenov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Пиманов С.И., профессор, д.м.н.
(Витебск, Республика Беларусь)
Sergei I. Pimanov, prof., MD, PhD
(Vitebsk, Republic of Belarus)

Подымова С.Д., профессор, д.м.н. (Москва)
Svetlana D. Podymova, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Шербаков П.Л., профессор, д.м.н. (Москва)
Petr L. Shcherbakov, prof., MD, PhD
(Moscow, Russia)

**ГЕМАТОЛОГИЯ и ОНКОЛОГИЯ
(HEMATOLOGY and ONCOLOGY)**

Гарин А.М., профессор, д.м.н. (Москва)
Avgust M. Garin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Румянцев А.Г., академик РАН, профессор, д.м.н.
(Москва)
Aleksandr G. Rumiantsev, prof., MD, PhD
(Moscow, Russia)

**ДЕРМАТОЛОГИЯ и ВЕНЕРОЛОГИЯ
(DERMATOLOGY and VENEROLOGY)**

Кисина В.И., профессор, д.м.н. (Москва)
Vera I. Kisina, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Кочергин Н.Г., профессор, д.м.н. (Москва)
Nikolay G. Cochergin, prof., MD, PhD
(Moscow, Russia)

Скрипкин Ю.К., академик РАН, профессор, д.м.н.
(Москва)
Yurii K. Skripkin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Федоров С.М., профессор, д.м.н. (Москва)
Sergei M. Fedorov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Халдин А.А., профессор, д.м.н. (Москва)
Aleksai A. Haldin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

**ИНФЕКЦИИ и АНТИМИКРОБНАЯ ТЕРАПИЯ
(INFECTIO-N and ANTIMICROBIAL THERAPY)**

Белобородова Н.В., профессор, д.м.н. (Москва)
Natalia V. Beloborodova, prof., MD, PhD
(Moscow, Russia)

Белобородов В.Б., профессор, д.м.н. (Москва)
Vladimir B. Beloborodov, prof., MD, PhD
(Moscow, Russia)

Сидоренко С.В., профессор, д.м.н. (Санкт-Петербург)
Sergei V. Sidorenko, prof., MD, PhD
(St. Petersburg, Russia)

Яковлев С.В., профессор, д.м.н. (Москва)
Sergei V. Iakovlev, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

**КАРДИОЛОГИЯ
(CARDIOLOGY)**

Беленков Ю.Н., академик РАН, профессор, д.м.н.
(Москва)
Yurii N. Belenkov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Бунин Ю.А., профессор, д.м.н. (Москва)
Yurii A. Bunin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Гуревич М.А., профессор, д.м.н. (Москва)
Mikhail A. Gurevich, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Мартынов А.И., академик РАН, профессор, д.м.н.
(Москва)
Anatolii I. Martynov, prof., MD, PhD
(Moscow, Russia)

Остроумова О.Д., профессор, д.м.н. (Москва)
Olga D. Ostroumova, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Сидоренко Б.А., профессор, д.м.н. (Москва)
Boris A. Sidorenko, prof., MD, PhD
(Moscow, Russia)

Терещенко С.Н., профессор, д.м.н. (Москва)
Sergei N. Tereshchenko, prof., MD, PhD
(Moscow, Russia)

Шляхто Е.В., академик РАН, профессор, д.м.н.
(Санкт-Петербург)
Evgenii V. Shliakhto, prof., MD, PhD
(St. Petersburg, Russia)

**КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ
(CLINICAL PHARMACOLOGY)**

Белюсов Ю.Б., чл.-кор. РАН, профессор, д.м.н.
(Москва)
Yurii B. Belousov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Верткин А.Л., профессор, д.м.н. (Москва)
Arkadii L. Vertkin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Морозова Т.Е., профессор, д.м.н. (Москва)
Tatiana E. Morozova, prof., MD, PhD
(Moscow, Russia)

Сычѳв Д.А., чл.-кор. РАН, профессор, д.м.н.
(Москва)
Dmitrii A. Sychev, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Ушкалова Е.А., профессор, д.м.н. (Москва)
Elena A. Ushkalova, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Ших Е.В., профессор, д.м.н. (Москва)
Evgenia V. Shikh, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

ЛУЧЕВАЯ ДИАГНОСТИКА (RADIOLOGY)

Коков Л.С., чл.-кор. РАН, профессор, д.м.н.
(Москва)
Leonid S. Kokov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Синицын В.Е., профессор, д.м.н. (Москва)
Valentin E. Sinityn, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

**НЕВРОЛОГИЯ и НЕЙРОХИРУРГИЯ
(NEUROLOGY and NEUROSURGERY)**

Бойко А.Н., профессор, д.м.н. (Москва)
Aleksai N. Boiko, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Воробьева О.В., профессор, д.м.н. (Москва)
Olga V. Vorobeva, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Гусев Е.И., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
Evgenii I. Gusev, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Дамулин И.В., профессор, д.м.н. (Москва)
Igor V. Damulin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Демина Т.Л., профессор, д.м.н. (Москва)
Tatiana L. Demina, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Камчатнов П.Р., профессор, д.м.н. (Москва)
Pavel R. Kamchatnov, prof., MD, PhD
(Moscow, Russia)

Крылов В.В., академик РАН, профессор, д.м.н.
(Москва)
Vladimir V. Krylov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Левин О.С., профессор, д.м.н. (Москва)
Oleg S. Levin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Лихтерман Л.Б., профессор, д.м.н. (Москва)
Leonid B. Likhterman, prof., MD, PhD
(Moscow, Russia)

Скворцова В.И., чл.-кор. РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
Veronika I. Skvortsova, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Стаховская Л.В., профессор, д.м.н. (Москва)
Ludmila V. Stakhovskaya, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Федин А.И., профессор, д.м.н. (Москва)
Anatolii I. Fedin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Яхно Н.Н., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
Nikolai N. Iakhno, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

НЕФРОЛОГИЯ (NEPHROLOGY)

Козловская Н.Л., профессор, д.м.н. (Москва)
Natalia L. Kozlovskaya, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Мухин Н.А., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
Nikolai A. Mukhin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

ОТОРИНОЛАРИНГОЛОГИЯ (OTORHINOLARYNGOLOGY)

Богомильский М.Р., профессор, д.м.н. (Москва)
Mikhail R. Bogomilskii, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Косыков С.Я., профессор, д.м.н. (Москва)
Sergei Ya. Kosyakov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Крюков А.И., профессор, д.м.н. (Москва)
Andrei I. Kriukov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Лопатин А.С., профессор, д.м.н. (Москва)
Andrei S. Lopatin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Овчинников А.Ю., профессор, д.м.н. (Москва)
Andrei Yu. Ovchinnikov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

ПЕДИАТРИЯ и ДЕТСКАЯ ХИРУРГИЯ (PEDIATRICS and PEDIATRIC SURGERY)

Баранов А.А., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
Aleksandr A. Baranov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Блохин Б.М., профессор, д.м.н. (Москва)
Boris M. Blokhin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Ванденплас И., профессор, д.м.н. (Брюссель)
Ivan Vandenplas, MD, PhD (Brussel, Belgium)

Геппе Н.А., профессор, д.м.н. (Москва)
Natalia A. Geppe, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Горелов А.В., чл.-кор. РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
Alexander V. Gorelov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Гуарино А., профессор, д.м.н. (Неаполь)
Alfredo Guarino, MD, PhD (Naples, Italy)

Диас Х.А., профессор, д.м.н. (Порто)
Jorge Amil Dias, MD (Porto, Portugal)

Зайцева О.В., профессор, д.м.н. (Москва)
Olga V. Zaitceva, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Колачек С., профессор, д.м.н. (Загреб)
Sanja Kolacek, MD, PhD (Zagreb, Croatia)

Ленц М., профессор, д.м.н. (Бонн, Тбилиси)
Michael Lentze, MD, PhD (Bonn, Germany; Tbilisi, Georgia)

Никитина И.Л., профессор, д.м.н. (Санкт-Петербург)
Irina L.Nikitina, prof., MD, PhD (St. Petersburg, Russia)

Плудовский П., профессор, д.м.н. (Варшава)
Pludowski Pawel, MD, PhD (Warsaw, Poland)

Ревякина В.А., профессор, д.м.н. (Москва)
Vera A. Reviakina, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Румянцев А.Г., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
Aleksandr G. Rumiantsev, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Савино Ф., профессор, д.м.н. (Турин, Италия)
Francesco Savino, MD, PhD (Torino, Italy)

Самсыгина Г.А., профессор, д.м.н. (Москва)
Galina A. Samsygina, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Таранушенко Т.Е., профессор, д.м.н. (Красноярск)
Tatyana E. Taranushenko, MD, PhD (Krasnoyarsk, Russia)

Таточенко В.К., профессор, д.м.н. (Москва)
Vladimir K. Tatochenko, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Шамир Р., профессор, д.м.н. (Тель-Авив)
Raanan Shamir, MD, PhD (Tel Aviv, Israel)

ПРОФЕССИОНАЛЬНЫЕ БОЛЕЗНИ (OCCUPATIONAL MEDICINE)

Бабанов С.А., профессор, д.м.н. (Самара)
Sergei A. Babanov, MD, PhD (Samara, Russia)

ПУЛЬМОНОЛОГИЯ и ФТИЗИАТРИЯ (PULMONOLOGY and FHTHISIOLOGY)

Авдеев С.Н., чл.-кор. РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
Sergei N. Avdeev, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Борисов С.Е., профессор, д.м.н. (Москва)
Sergei E. Borisov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Белевский А.С., профессор, д.м.н. (Москва)
Andrei S. Belevskii, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Визель А.А., профессор, д.м.н. (Казань)
Aleksandr A. Vazel, prof., MD, PhD (Kazan, Moscow)

Илькович М.М., профессор, д.м.н. (Санкт-Петербург)
Mikhail M. Ilkovich, prof., MD, PhD (St. Petersburg, Russia)

Княжеская Н.П., доцент, к.м.н. (Москва)
Nadezhda P. Kniazheskaia, PhD (Moscow, Russia)

Мишин В.Ю., профессор, д.м.н. (Москва)
Vladimir Yu. Mishin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Овчаренко С.И., профессор, д.м.н. (Москва)
Svetlana I. Ovcharenko, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Синопальников А.И., профессор, д.м.н. (Москва)
Aleksandr I. Sinopalnikov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Степанян И.Э., профессор, д.м.н. (Москва)
Igor E. Stepanyan, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Шмелев Е.И., профессор, д.м.н. (Москва)
Evgenii I. Shmelev, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Чучалин А.Г., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
Aleksandr G. Chuchalin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

РЕВМАТОЛОГИЯ (RHEUMATOLOGY)

Насонов Е.Л., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
Evgenii L. Nasonov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Шостак Н.А., профессор, д.м.н. (Москва)
Nadezhda A. Shostak, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

СТОМАТОЛОГИЯ и ЧЕЛЮСТНО-ЛИЦЕВАЯ ХИРУРГИЯ (STOMATOLOGY and MAXILLOFACIAL SURGERY)

Макеева И.М., профессор, д.м.н. (Москва)
Irina M. Makeeva, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Скатова Е.А., доцент, к.м.н. (Москва)
Ekaterina A. Skatova, PhD (Moscow, Russia)

УРОЛОГИЯ (UROLOGY)

Аляев Ю.Г., чл.-кор. РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
Yurii G. Aliaev, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Забиров К.И., профессор, д.м.н. (Москва)
Konstantin I. Zabirov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Кривобородов Г.Г., профессор, д.м.н. (Москва)
Grigori G. Krivoborodov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Лоран О.Б., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
Oleg B. Loran, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Пушкарь Д.Ю., чл.-кор. РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
Dmitrii Yu. Pushkar, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

ХИРУРГИЯ (SURGERY)

Богачев В.Ю., профессор, д.м.н. (Москва)
Vadim U. Bogachev, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Дибиров М.Д., профессор, д.м.н. (Москва)
Magomed D. Dibirov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Золотухин И.А., профессор, д.м.н. (Москва)
Igor A. Zolotukhin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Кириенко А.И., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
Aleksandr I. Kirienko, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Кошкин В.М., профессор, д.м.н. (Москва)
Valery M. Koshkin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Покровский А.В., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
Anatolii V. Pokrovskiy, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Стойко Ю.М., профессор, д.м.н. (Москва)
Yurii M. Stoyko, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

ЭНДОКРИНОЛОГИЯ (ENDOCRINOLOGY)

Аметов А.С., профессор, д.м.н. (Москва)
Aleksandr S. Ametov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Дедов И.И., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
Ivan I. Dedov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Демидова И.Ю., профессор, д.м.н. (Москва)
Irina Yu. Demidova, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Демидова Т.Ю., профессор, д.м.н. (Москва)
Tatiana Yu. Demidova, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Мельниченко Г.А., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
Galina A. Melnichenko, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Петунина Н.А., профессор, д.м.н. (Москва)
Petunina N.A. prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Трошина Е.А., чл.-кор. РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
Ekaterina A. Troshina, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Фадеев В.В., чл.-кор. РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
Valentin V. Fadeev, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Содержание

Современное состояние проблемы недержания мочи после радикальной простатэктомии Е.Н.Голубцова, А.А.Томилов, Е.И.Велиев	8
Точность предоперационной оценки степени злокачественности и стадии рака предстательной железы П.И.Раснер, Д.В.Котенко, К.Б.Колонтарев, Д.Ю.Пушкарь	15
Отдаленные результаты радикальной простатэктомии при местно-распространенном раке предстательной железы И.В.Лукьянов	20
Оценка почечной функции после резекции по поводу рака Т.Р.Индароков, А.В.Серегин, О.Б.Лоран, Н.А.Шустицкий, И.В.Симанков, О.В.Бессолова, А.М.Яндиев	23
Корреляция данных противовирусных антител и морфологических изменений при раке мочевого пузыря И.В.Косова, О.Б.Лоран, Л.А.Синякова, Л.В.Гундорова, В.А.Косов, И.Е.Погодина, Д.Н.Колбасов	28
Простат-специфический антиген как маркер заболеваний предстательной железы и мишень для лекарственных препаратов (обзор литературы) Н.Д.Ахвледиани, С.Н.Алленов, И.П.Матюхов	35
Периоперационные показатели качества жизни больных локализованным раком почки Г.Н.Алексеева, П.Ф.Кику, С.В.Юдин, Л.С.Щербакова	41
Вопросы назначения М-холинолитиков после операции синтетического слинга у женщин В.В.Данилов, И.Ю.Вольных, Вал.В.Данилов, Вит.В.Данилов	45
Геморрагический цистит у женщин: эпидемиология, этиология, патогенез, диагностика О.Б.Лоран, Л.А.Синякова, Я.И.Незовибатько	50
Применение радонотерапии в комплексном лечении и реабилитации больных с хроническим циститом А.И.Неймарк, Б.А.Неймарк, А.С.Колтаков, И.В.Каблова, Н.А.Ноздрачев, Ю.С.Кондратьева	56
Емкость мочевого пузыря и фиброз детрузора как факторы прогноза клинического течения синдрома болезненного мочевого пузыря/интерстициального цистита А.В.Зайцев, О.А.Цыбуля, М.В.Ковылина, Р.А.Ибрагимов, Д.Ю.Пушкарь	60
Диагностика мужского бесплодия: современное состояние проблемы. Клиническая лекция Ю.Ю.Винник, В.В.Борисов	65
Причины расстройств и перспективы улучшения репродуктивного здоровья населения России. Клиническая лекция В.В.Борисов	70
Эректильная дисфункция. Актуальные вопросы диагностики и лечения: в фокусе – силденафил Д.Г.Макушин, Д.И.Трухан	76
Прогнозирование исходов биопсии яичка у больных с азооспермией с учетом клинических, эндокринных и генетических факторов В.А.Торопов, С.Ю.Боровец, В.Н.Ткачук	83
Клиническая оценка влияния основных фитопрепаратов на эректильную функцию с позиции доказательной медицины Б.Р.Хаджиева	86

Contents

REVIEW

- The current state of the incontinence problem after radical prostatectomy**
E.N.Golubtsova, A.A.Tomilov, E.I.Veliev 8
-

ORIGINAL ARTICLE

- Precision of preoperative assessment of malignancy degree and prostate cancer stage**
P.I.Rasner, D.V.Kotenko, K.B.Kolontarev, D.Yu.Pushkar 15
-

SHORT SURVEY

- Long-term results of radical prostatectomy with locally advanced prostate cancer**
I.V.Lukyanov 20
-

ORIGINAL ARTICLE

- Evaluation of renal function after partial nephrectomy for cancer**
T.R.Indarokov, A.V.Seregin, O.B.Loran, N.A.Shustickiy, I.V.Simankov, O.V.Bessolova, A.M.Jandiev 23
-

ORIGINAL ARTICLE

- Correlation of antiviral antibodies and morphological changes in bladder cancer patients**
I.V.Kosova, O.B.Loran, L.A.Sinyakova, L.V.Gundorova, V.A.Kosov, I.E.Pogodina, D.N.Kolbasov 28
-

REVIEW

- Prostate-specific antigen as a marker for prostate diseases and a target for drug therapy (literature review)**
N.D.Akhvlediani, S.N.Allenov, I.P.Matyukhov 35
-

ORIGINAL ARTICLE

- Perioperative indicators of quality of life in patients with localized kidney cancer**
G.N.Alekseeva, P.F.Kiku, S.V.Yudin, L.S.Shcherbakova 41
-

SHORT SURVEY

- On appointment of M-cholinolytics after synthetic sling operation in women**
V.V.Danilov, I.Yu.Volnykh, Val.V.Danilov, Vit.V.Danilov 45
-

REVIEW

- Hemorrhagic cystitis in women: epidemiology, etiology, pathogenesis, diagnosis**
O.B.Loran, L.A.Sinyakova, Ya.I.Nezovibatko 50
-

SHORT SURVEY

- Radon therapy in complex treatment and rehabilitation of patients with chronic cystitis**
A.I.Neymark, B.A.Neymark, A.S.Koltakov, I.V.Kablova, N.A.Nozdachev, Yu.S.Kondrateva 56
-

REVIEW

- Bladder capacity and detrusor fibrosis as factors predicting the clinical course of the painful bladder/interstitial cystitis syndrome**
A.V.Zaytsev, O.A.Tsybulya, M.V.Kovylyna, A.A.Ibragimov, D.Yu.Pushkar 60
-

REVIEW

- Diagnostics of men's infertility: current state of the problem. Clinical lecture**
Yu.Yu.Vinnik, V.V.Borisov 65
-

REVIEW

- Causes of disorders and prospects for improving reproductive health in Russia. Clinical lecture**
V.V.Borisov 70
-

REVIEW

- Erectile dysfunction. Actual issues of diagnostics and treatment: in the focus sildenafil**
D.G.Makushin, D.I.Trukhan 76
-

SHORT SURVEY

- The prediction of outcomes of the testicular biopsy in patients with azoospermia using clinical, endocrine and genetic factors**
V.A.Toropov, S.Yu.Borovets, V.N.Tkachuk 83
-

REVIEW

- Clinical evaluation of the effect of basic phytopreparations on erectile function from the perspective of evidence-based medicine**
B.R.Khadzhieva 86
-

Современное состояние проблемы недержания мочи после радикальной простатэктомии

Е.Н.Голубцова^{1,2}, А.А.Томилов², Е.И.Велиев^{1,2}

¹ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России. 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1;

²ГБУЗ «ГКБ им. С.П.Боткина» Департамента здравоохранения г. Москвы. 125284, Россия, Москва, 2-й Боткинский пр-д, д. 5

✉ engolubtsova@yandex.ru

Значительная часть пациентов после выполнения радикальной простатэктомии сталкиваются с проблемой недержания мочи (НМ). Факторы, влияющие на восстановление удержания мочи после радикальной простатэктомии, условно можно разделить на 3 группы: пред-, интра- и послеоперационные. Степень их влияния остается предметом для дискуссии. В подавляющем большинстве случаев континенция достигается в течение некоторого времени после перенесенной операции, от нескольких дней до 1 года. Обследование пациента с НМ должно быть комплексным. Ведущую роль среди консервативных мер коррекции инконтиненции играют упражнения для тренировки мышц тазового дна. В случае безуспешности терапевтических мероприятий целесообразно рассмотреть вопрос о хирургическом лечении. Пациенты, страдающие НМ легкой или в отдельных случаях средней степени тяжести, могут получать выгоды от минимально инвазивных методов хирургической коррекции, к числу которых относятся слинговые операции. Современным «золотым стандартом» в лечении пациентов, страдающих тяжелой степенью НМ, остается искусственный мочевого сфинктер AMS 800. Показания к имплантации слингов и искусственного мочевого сфинктера расширяются, что дает возможность излечения и для пациентов, перенесших ряд медицинских вмешательств. Все это позволяет обеспечить индивидуальный подход к каждому пациенту и оптимизировать качество жизни.

Ключевые слова: простатэктомия, инконтиненция, слинг, сфинктер.

Для цитирования: Голубцова Е.Н., Томилов А.А., Велиев Е.И. Современное состояние проблемы недержания мочи после радикальной простатэктомии. Consilium Medicum. 2017; 19 (7): 8–14. DOI: 10.26442/2075-1753_19.7.8-14

Review

The current state of the incontinence problem after radical prostatectomy

E.N.Golubtsova^{1,2}, A.A.Tomilov², E.I.Veliev^{1,2}

¹Russian Medical Academy of Continuous Professional Education of the Ministry of Health of the Russian Federation. 125993, Russian Federation, Moscow, ul. Barrikadnaia, d. 2/1;

²S.P.Botkin City Clinical Hospital of the Department of Health of Moscow. 125284, Russian Federation, Moscow, 2-i Botkinskii proezd, d. 5

✉ engolubtsova@yandex.ru

Abstract

A significant proportion of patients after performing radical prostatectomy face the problem of urinary incontinence (UI). Factors affecting the recovery of urine retention after radical prostatectomy can be conditionally divided into 3 groups: pre-, intra- and postoperative. The degree of their influence remains a subject for discussion. In the vast majority of cases, the continence is reached for some time after the operation, from several days to 1 year. The examination of a patient with UI should be comprehensive. The leading role among conservative measures of correction of incontinence is played by exercises for training the muscles of the pelvic floor. In the case of unsuccessful therapeutic measures, it is advisable to consider the question of surgical treatment. Patients suffering from UI light or in some cases of moderate severity can benefit from minimally invasive surgical correction methods, including sling operations. The modern "gold standard" in the treatment of patients suffering from a severe degree of UI remains an artificial urinary sphincter AMS 800. Indications for the implantation of slings and artificial urinary sphincter expand, which provides a cure for patients who have undergone a number of medical interventions. All this allows to provide an individual approach to each patient and optimize the quality of life.

Key words: prostatectomy, incontinence, sling, sphincter.

For citation: Golubtsova E.N., Tomilov A.A., Veliev E.I. The current state of the incontinence problem after radical prostatectomy. Consilium Medicum. 2017; 19 (7): 8–14. DOI: 10.26442/2075-1753_19.7.8-14

Несмотря на достигнутые успехи в технике выполнения радикальной простатэктомии (РПЭ), существенная часть пациентов после перенесенного хирургического лечения сталкиваются с проблемой недержания мочи (НМ). Частота инконтиненции варьирует от 4 до 50% [1, 2]. Широкий разброс цифр инконтиненции после РПЭ объясняется различием определения понятия и степени тяжести НМ, а также методами сбора информации.

В соответствии с терминологией, принятой International Continence Society (ICS), понятие НМ включает любую непроизвольную потерю мочи. В зависимости от ведущего патогенетического механизма различают стрессовое, ургентное и смешанное НМ. Стрессовое НМ – это потеря мочи при физической нагрузке, чиханье, кашле. Ургентное НМ сопровождается неудержимыми позывами на мочеиспускание, которые сопровождаются подтеканием мочи. Смешанная форма инконтиненции соче-

тает в себе признаки как стрессового, так и ургентного НМ [3].

Принимая во внимание продолжающийся рост заболеваемости раком предстательной железы и то, что большинство этих пациентов социально активны, становится очевидной целесообразность тщательного анализа рисков развития НМ. Улучшение знаний анатомии малого таза и внедрение роботассистированной РПЭ позволило значительно уменьшить частоту и степень НМ в послеоперационном периоде, однако проблема не утратила своей актуальности.

Удаление предстательной железы и травматизация в той или иной степени шейки мочевого пузыря приводят к тому, что проксимальный уретральный сфинктер практически полностью утрачивает свое значение в континенции. Таким образом, удержание мочи в послеоперационном периоде обеспечивается оставшимся дистальным уретраль-

Таблица 1. Факторы, влияющие на восстановление удержания мочи после РПЭ

Предоперационные	Интраоперационные	Послеоперационные
Возраст пациента Масса тела пациента/индекс массы тела Сопутствующие заболевания Сохранная ЭФ Предоперационные расстройства мочеиспускания Предшествующая трансуретральная резекция предстательной железы Объем простаты Длина мембранозной уретры Предоперационный уровень простатического специфического антигена Клиническая стадия Неоадьювантная гормональная терапия Предшествующее лечение рака предстательной железы (наружная лучевая терапия, брахитерапия, криотерапия) Предоперационная сумма Глисона Предоперационная тренировка мышц тазового дна	Хирургический доступ Кровопотеря Хирургические приемы (сохранение пубопростатических связок, диссекция семенных пузырьков, сохранение и реконструкция шейки мочевого пузыря) Длина мембранозной уретры Нервосберегающая техника Опыт хирурга	Стриктура уретровезикального анастомоза Снижение комплаентности детрузора Гиперактивность детрузора

ным сфинктерным аппаратом. Кроме того, близость сосудисто-нервных ветвей и интимное прилегание рабдо-сфинктера к предстательной железе в апикальной части создают дополнительные риски интраоперационной травмы.

Факторы, в той или иной степени влияющие на восстановление удержания мочи после РПЭ, условно можно разделить на 3 группы: пред-, интра- и послеоперационные (табл. 1).

Степень влияния перечисленных факторов остается дискуссионным вопросом. Восстановление функции удержания мочи сразу после удаления уретрального катетера, безусловно, является важной задачей в послеоперационном периоде. Однако в подавляющем большинстве случаев континенция достигается в течение некоторого времени, от нескольких дней до 1 года.

Самой многочисленной является группа предоперационных факторов. F.Sampodico и соавт. проанализировали функциональные результаты РПЭ у 201 пациента. Средняя частота континенции сразу после удаления катетера составила 67,7% (136 пациентов), 28,8% (n=58) использовали 1 прокладку в день, 3,5% (n=7) были инконтинентными. Спустя 6 мес наблюдения частота НМ достигла минимального показателя – 2,5% (5 пациентов). Через 12 мес после РПЭ 11,9% (n=24) оперированных использовали 1 прокладку в день. Мультивариантный логистический анализ показал, что только 2 фактора статистически достоверно являлись предикторами восстановления удержания мочи сразу после удаления уретрального катетера – возраст больного моложе 65 лет и сохранная потенция. Более того, пациенты, удерживающие мочу после удаления катетера, имели в 3,6 раза большую вероятность восстановления потенции в течение 12 мес [4]. Подобные результаты продемонстрировали в своей работе A.Becker и соавт. Среди 13 268 больных, перенесших РПЭ за период с 1992 по 2011 г., 443 были моложе 50 лет. Частота восстановления функции удержания мочи в этой возрастной группе составила 97,4%, в группе 50 лет и старше – 91,6%. Медиана Международного индекса эректильной функции (ЭФ) в когорте мужчин моложе 50 лет снизилась на 4 балла, в когорте 50 лет и старше – на 8 баллов. Таким образом, возраст пациента моложе 50 лет явился статистически значимым предиктором восстановления континенции и ЭФ [5]. Наличие у пациента на дооперационном этапе сохранной ЭФ само по себе является важным прогностическим фактором восстановления удержания мочи.

G.Gandaglia и соавт. сообщили о функциональных результатах лечения 752 больных, перенесших билатеральную нервосберегающую РПЭ. Частота континенции, определяемая как отсутствие использования прокладок, через 1 и 3 года наблюдения составила 73,9 и 82,2% соответственно. Мультивариантный статистический анализ показал, что возраст на момент операции и домен ЭФ являются

значимыми предикторами восстановления удержания мочи. Влияние возраста и сохранной ЭФ объясняется тем, что с возрастом волокна рабдо-сфинктера истончаются и частично утрачивают способность к полноценной сократительной активности. Наличие эректильной дисфункции, возможно, является маркером сосудистых нарушений в малом тазу, что также ухудшает функцию уретрального сфинктера [6].

По мнению ряда исследователей, избыточная масса тела у пациентов может значительно ухудшать функциональные исходы РПЭ как путем повышения давления в полости малого таза, ослабления мышц тазовой диафрагмы, так и провоцируя развитие метаболического синдрома, нарушая васкуляризацию мочевого пузыря и уретрального сфинктера. T.Xu и соавт. сравнили результаты роботассистированной РПЭ у 4801 пациента с избыточной массой тела и 1821 – с нормальной массой тела. По их заключению периоперативные исходы за исключением небольшого увеличения времени вмешательства и кровопотери были сопоставимы, а вероятность инконтиненции и эректильной дисфункции была значительно выше в группе больных с избыточной массой тела [7].

Негативное влияние сопутствующих заболеваний, особенно сахарного диабета, атеросклероза, можно объяснить нейротрофическими и сосудистыми нарушениями организма в целом и, соответственно, изменениями в зоне уретрального сфинктера и мочевого пузыря. Имеющиеся у пациента на дооперационном этапе симптомы нижних мочевых путей в той или иной степени скорее манифестируют после РПЭ и усугубляют мочепузырную составляющую НМ, чем вызывают стрессовый компонент [8]. В отношении предоперационного уровня простатического специфического антигена, клинической стадии, суммы Глисона, ряд работ свидетельствует об отсутствии корреляции между ними и сроками восстановления континенции. A.Wallerstedt и соавт. сообщили о результатах оценки исходов РПЭ у 1529 пациентов. Статистически значимым фактором прогноза были возраст на момент операции и НМ на дооперационном этапе [9].

Тот факт, что у значительной части пациентов функция удержания мочи в течение нескольких месяцев после операции улучшается, позволяет предположить, что НМ – это не только прямая травма сфинктера, но и повреждение прилежащих сосудисто-нервных структур, обладающих регенеративной способностью. В частности, у 77–92% инконтинентных пациентов верифицируется денервация автономных волокон слизистой мембранозной уретры. Длина уретры, окруженная наружным сфинктером, также имеет значение в восстановлении удержания мочи. По ряду работ длина мембранозной уретры как до РПЭ, так и после нее является важным предиктором восстановления удержания мочи. Чем длиннее мембранозный отдел мочеиспускательного канала (до и после РПЭ), тем быстрее

восстанавливается континенция в послеоперационном периоде [10]. Таким образом, все интраоперационные факторы прямо или косвенно влияют на сохранность сфинктерного аппарата, сосудисто-нервных пучков, мембранозной уретры, что и определяет скорость и полноценность восстановления удержания мочи в послеоперационном периоде. Следовательно, хирургические приемы (сохранение пубопростатических связок, диссекция семенных пузырьков, сохранение и реконструкция шейки мочевого пузыря) направлены на максимальное сбережение указанных структур. Безусловно, определяющая роль в этом принадлежит опыту хирурга. Роботическая техника демонстрирует очевидные преимущества в сохранении естественной анатомии малого таза и сфинктерного аппарата. Однако и в этой когорте пациентов наблюдаются определенные различия в восстановлении удержания мочи. Объясняется это, по-видимому, вариантами реконструкции зоны уретровезикального анастомоза и сбережения сосудисто-нервных пучков.

Несмотря на то что уретральная составляющая НМ после РПЭ превалирует, мочепузырная (детрузорная) также вносит свой вклад. Нарушение комплаентности детрузора отмечается у 8–38,9% больных, перенесших РПЭ. Снижение способности детрузорной мышцы к растяжимости персистирует в течение нескольких лет у 9–11% пациентов. Уменьшенная емкость мочевого пузыря, в свою очередь, провоцирует развитие симптомов нижних мочевых путей. Следует отметить, что нарушение комплаентности детрузора может либо присутствовать по причине длительно существовавшей инфравезикальной обструкции и манифестировать в послеоперационном периоде после ее устранения, либо возникать *de novo* вследствие поврежденной иннервации и кровоснабжения мочевого пузыря. Кроме нарушения комплаентности со стороны детрузора может развиваться гипоконтрактильность. Гиперактивность детрузора после РПЭ варьирует от 13 до 67,3%. Однако следует отметить, что в подавляющем большинстве случаев эти изменения уже присутствовали до операции. По сообщению C.Song и соавт., частота их до РПЭ составляет приблизительно 38%, после – 51,4%. Обусловлены они либо предшествующей инфравезикальной обструкцией, либо в случае *de novo* – денервацией и нарушением васкуляризации мочевого пузыря, воспалительными изменениями [11].

Одной из основных задач послеоперационного периода, когда устранена злокачественная опухоль предстательной железы, являются обеспечение качества жизни пациента, его скорейшая социальная реабилитация. Несмотря на принятые интраоперационно меры, у значительной части пациентов после удаления уретрального катетера имеет место НМ в той или иной степени. Подавляющее число прооперированных с течением времени отмечают улучшение функции удержания мочи. В связи с этим обстоятельством большинство хирургов сходятся во мнении, что оценку степени тяжести инконтиненции и поиск возможного решения проблемы следует начинать не ранее 1 года после операции. Вместе с тем оптимальные сроки оценки и вмешательства на сегодняшний день не определены. Имеют значение этиология НМ и превалирующий компонент – стрессовый или ургентный.

Обследование пациента с НМ должно включать сбор анамнеза, общеклинические анализы крови и мочи, ультразвуковое исследование. В отношении цистоскопии, комплексного уродинамического исследования – по показаниям. Таким образом, после первоначальной оценки имеющегося у пациента НМ и верификации инконтиненции как единственной причины клинической картины (исключения более грозных состояний) при условии нормального анализа мочи, целесообразно начать консервативное лечение. К первоначальным мерам относятся пове-

денческие – питьевой режим (ограничение употребления жидкости в вечерние часы), отказ от курения и алкоголя, тренировка мочевого пузыря и мочеиспускание по часам. В случае длительной персистирующей инконтиненции, как правило, речь идет о стрессовом НМ. Ведущую роль в комплексе консервативных мер играют упражнения для тренировки мышц тазового дна. При условии присоединения ургентного компонента и отсутствии противопоказаний возможно назначение М-холиноблокаторов. Продолжительность и частота подходов в течение суток однозначно не определены. Большинство авторов полагают, что выполнять тренировки следует несколько раз в день в течение нескольких месяцев для достижения эффекта. Механизмы обратной биологической связи могут быть дополнительно подключены к программе тренировок мышц тазового дна. В отношении стимуляции мышц тазового дна существует мнение, что стимуляция полового нерва (пудендалного) улучшает сокращение уретры посредством активации мускулатуры тазового дна, способствует процессу реиннервации. Выбор метода (интракорпоральный датчик или магнитная пульсовая экстракорпоральная стимуляция, не требующая внутреннего электрода), режима, частоты и интенсивности амплитуды электромагнитных импульсов, продолжительности одного подхода и количества в день, курса в целом зависит от ведущей составляющей НМ (стрессовая инконтиненция, смешанная, нестабильность или гипоконтрактильность детрузора и т.д.).

Пациенты, страдающие НМ легкой или в отдельных случаях средней степени тяжести, могут получать выгоды от минимально инвазивных методов хирургического лечения, к числу которых относятся слинговые операции. Преимуществами таких операций являются относительная простота устройства, не требующая ментальных и мануальных навыков, т.е. возможность имплантации у пациентов с неврологическими расстройствами, и достижение континенции уже в ранние сроки после оперативного вмешательства. Ввиду этих обстоятельств интерес к слинговым операциям растет, в литературе широко обсуждается вопрос о возможностях имплантации слингов пациентам не только с легкой или средней степенью НМ, но и в отдельных случаях – с тяжелой степенью инконтиненции при условии относительной сохранности сфинктера.

Существующие в настоящее время модели слингов условно можно разделить на фиксируемые к костям таза (нерегулируемые), ретропубикальные регулируемые и трансобтураторные ретробульбарные. Механизм действия слингов первых двух групп заключается преимущественно в сдавлении уретры, третьей – ее репозиции.

Мужской слинг InVance является представителем 1-го поколения перинеальных слингов. Он фиксируется к нижним ветвям лонных костей посредством титановых шурупов, обеспечивая фиксированную компрессию вентральной поверхности бульбозного отдела уретры, что позволяет достичь континенции. Противопоказаниями к установке InVance могут быть предшествующая лучевая терапия, неудача в случае имплантации искусственного мочевого сфинктера (ИМС), гиперактивность детрузора. Осложнения включают остеомиелит и боль, обусловленные фиксацией слинга к костям таза, смещение конструкции. Причиной перинеоскротальной боли также может быть травматизация поверхностных ветвей промежностного нерва. Минимизировать ее позволяют тщательная диссекция бульбоуретральных мышц и ограничение использования электрокоагуляции. Частота успеха имплантации слинга InVance варьирует от 51,2 до 75% [12, 13]. Тяжелая степень НМ или наличие лучевой терапии в анамнезе ухудшают результаты.

Регулируемые слинги (Argus, REMBEX) по механизму действия схожи с фиксируемыми к костям таза и вызы-

вают компрессию уретры. Их отличительной чертой является возможность коррекции степени натяжения после операции. По сообщению ряда авторов, частота успеха имплантации Argus составляет 72–79%. При этом частота излечения существенно ниже и составляет 40–66% [14]. В настоящее время при наличии альтернативных оперативных методов лечения НМ использование системы Argus является дискуссионным. Еще одна модель регулируемого слинга – REMEEEX, также демонстрирует противоречивые результаты [15].

Принципиально новым методом в коррекции НМ после РПЭ явилось создание мужского трансобтураторного ретробульбарного слинга **AdVance**. Впервые устройство было описано P.Rehder и C.Gozzi [16]. Основное отличие AdVance от предыдущего поколения слингов состоит в том, что его целью является устранение гипермобильности уретры, являющейся следствием перенесенной РПЭ, при которой нарушается естественная анатомия таза. Слинг ориентирует бульбомембранозную уретру в вертикальном положении, т.е. это не изолированная компрессия ее по вентральной поверхности, а репозиция. Кроме того, трансобтураторная методика имплантации значительно уменьшает риск перфорации мочевого пузыря, что нередко случается при ретропубикальных слингах.

В отношении трансобтураторного ретробульбарного слинга основным дискуссионным предметом остается поиск «идеального» кандидата. В большинстве клинических случаев слинговые операции применяются при НМ легкой, в отдельных случаях – средней степени. Как правило, при инконтиненции тяжелой степени частота успеха подобных операций невысока. Следовательно, важно сфокусироваться на факторах прогноза, определяющих исход операции. Прогностическая ценность уродинамических показателей активно обсуждается.

A.Serra и соавт. оценили эффективность имплантации слингов AdVance и AdVanceXP у 61 пациента. Анализу были подвергнуты следующие характеристики: возраст, индекс массы тела, 24-часовой прокладочный тест, опросник International Consultation on Incontinence Questionnaire-Short Form (ICIQ-UI SF), нарушения уродинамики, фиксация слинга. В целом частота излечения составила 80%, медиана наблюдения – 26 мес (12–53). По их заключению значимым фактором прогноза являлась только степень НМ. Результаты предоперационного 24-часового прокладочного теста обратно пропорционально коррелировали с исходами вмешательства. Так, с увеличением теряемой в сутки мочи на 1 г частота излечения снижалась на 0,4% [17]. Учитывая механизм действия трансобтураторного ретробульбарного слинга, следует отметить прогностическую значимость репозиционного теста в ходе предоперационной подготовки.

R.Vaueг и соавт. на дооперационном этапе провели репозиционный тест у 65 больных. У 81,5% (n=53) пациентов репозиционный тест оказался положительным, у 18,5% (n=12) – негативным. Спустя 12 мес наблюдения в группе оперированных с положительным тестом частота излечения составила 83%, тогда как в группе с негативным – только 25% [18].

Суммируя имеющиеся данные о прогностических факторах успеха имплантации трансобтураторного ретробульбарного слинга, критериями «идеального» кандидата, по мнению R.Sturm и соавт., могут быть следующие: наличие НМ легкой или средней степени (менее 4 прокладок или потеря мочи менее 300 г в сутки), отсутствие хирургической коррекции инконтиненции в анамнезе, способность контролировать мочеиспускание, отсутствие облучения или криотерапии, объем остаточной мочи менее 100 мл. По заключению исследователей, соответствие указанным критериям значительно повышает удовлетворенность лечением. Так, в «идеальной» группе 66 (92%) из 72 опери-

рованных пациентов снова выбрали бы слинговую операцию. В «неидеальной» группе – только 7 (30%) из 23 [19].

В отношении успеха имплантации слинга AdVance значение имеет не только подбор «идеального» кандидата, но и интраоперационная техника. Так, положение слинга, по мнению D.Pistolesi и соавт., в частности, длина бульбозной уретры позади сетки слинга, коррелирует с исходами операции. Они проанализировали результаты оперативного лечения у 27 мужчин. Из них 16 продемонстрировали выздоровление, у 11 сохранялась инконтиненция. Далее всем пациентам была выполнена магнитно-резонансная томография. Слинг четко визуализировался у 16 континентных оперированных и только у 2 – из инконтинентных. Длина бульбозной уретры позади слинга составила более 10 мм у всех континентных мужчин и только у 2 – инконтинентных [20].

S.Kowalik и соавт. опубликовали результаты 3-летнего наблюдения имплантации слинга AdVance у 30 пациентов. Излечение отмечено у 18 (60%), улучшение – у 4 (13%), неудача – у 8 (27%) пациентов. Зафиксировано 16 послеоперационных осложнений: 13 – Clavien I, 2 – Clavien II и 1 – Clavien IIIb [21]. В целом частота успеха (излечение + улучшение) слинга AdVance по ряду сообщений варьирует в диапазоне 73–88,4%. Несмотря на то что слинг является эффективным и безопасным методом лечения инконтиненции с приемлемой частотой успеха, следует отметить, что с течением времени после операции частота успеха снижается, количество используемых прокладок может увеличиваться.

J.Zuckerman и соавт. опубликовали результаты наблюдения 102 пациентов, перенесших РПЭ, средний возраст которых составил 66,1 года. Через 12, 24 мес и по окончании периода наблюдения частота успеха составила 74, 63 и 62% [22]. Частота осложнений имплантации трансобтураторного ретробульбарного слинга приемлема и относительно невысока. Самым частым из них является транзиторная острая задержка мочи (ОЗМ). Серьезные интра- и послеоперационные осложнения, в особенности требующие удаления конструкции, редки. При этом ОЗМ не компрометирует исходы в отношении восстановления удержания мочи [23].

В литературе появляются сообщения о сравнительной оценке слингов AdVance и AdVance XP. По сообщению R.Vaueг и соавт. частота успеха статистически не различается. Через 3 мес наблюдения 96,8 и 97,3% были излечены или продемонстрировали улучшение в группах AdVance и AdVance XP. Серьезных периоперативных осложнений не было [24].

Дискуссионными вопросами остаются возможности имплантации слинга после первичной неудачи трансобтураторного слинга. По сообщению E.Martinez и соавт. (n=18) частота успеха через 6 мес после операции составила 72%, через 17,5 мес – 56%. Авторы отмечают, что такая операция является приемлемой опцией. Чем дольше был период эффективной установки первого слинга до неудачи, тем выше вероятность успеха [25].

Современным «золотым стандартом» в лечении пациентов, страдающих тяжелой степенью НМ, остается ИМС. С тех пор как F.Scott и соавт. в 1973 г. впервые предложили модель искусственного сфинктера, он претерпел ряд изменений. В 1983 г. появилась модель, широко используемая в настоящее время, – AMS 800.

Первоначальная оценка пациента с НМ на предмет возможной имплантации ИМС предполагает сбор анамнеза заболевания, физикальное обследование, получение стерильного посева мочи. В случае верификации стриктуры необходимо ее устранение, после чего – решение вопроса об имплантации ИМС. Важной частью предоперационной подготовки являются беседа с пациентом, определение целей. Ожидания пациента должны соответствовать реаль-

ной ситуации. Не стоит ожидать абсолютного удержания. Использование одной прокладки в сутки в качестве страховочной является удовлетворительным исходом операции. Важно обсудить риск возможных осложнений и учесть факт возможного износа устройства по истечении 7–10 лет. Необходимыми условиями имплантации являются сохраненный ментальный статус, способность выполнять мелкие движения пальцами кисти, отсутствие инфравезикальной обструкции. Что касается сопутствующей дисфункции мочевого пузыря, есть данные, что это не является фактором, ухудшающим исход операции.

H.Holm и соавт. сообщили о результатах наблюдения 94 пациентов с тяжелым НМ после РПЭ через 12 мес после операции. Среди них 99% имели недостаточность внутреннего сфинктера, у 67% сопутствовала уродинамически верифицированная дисфункция мочевого пузыря. Ее присутствие не явилось значимым прогностическим фактором. Значимым было лишь время от РПЭ до хирургического вмешательства по поводу инконтиненции [26].

Социальная континенция (минимальная потеря мочи, требующая одну или отсутствие прокладок в день) очень высока, варьируя от 73 до 88%. Опубликовано несколько работ по исходам имплантации AMS 800. При этом обращает на себя внимание диапазон цифр. Объясняется он, вероятно, различием определения инконтиненции, методами сбора информации, гетерогенностью популяции пациентов, сроками наблюдения.

F.Aa и соавт. опубликовали результаты анализа имплантации ИМС AMS 800 у 623 пациентов в 12 исследованиях, только 3 из которых – проспективные [27]. Несмотря на неоднородность исследований, что затрудняет сравнение параметров, суммируя все данные, получили определенные результаты (табл. 2).

V.Linder и соавт. сообщили о результатах имплантации AMS 800 у 1082 пациентов за период с 1983 по 2011 г. Медиана возраста составила 71 год, наблюдения – 4,1 года. В целом 338 из 1082 пациентов подверглись повторному вмешательству, включая 89 по причине инфекции и/или эрозии, 131 – неисправности в работе (нарушение функции устройства), 89 – атрофии уретры, 29 – смещения помпы или соединительных трубок. После вторичного вмешательства сохранность ИМС без хирургического вмешательства составила 90% в течение 1-го года, 74% – 5 лет, 57% – 10 лет, 41% – 15 лет. Таким образом, имплантация AMS 800 имеет приемлемые долгосрочные результаты [28]. О схожих результатах сообщают и другие исследователи [29, 30].

Анализируя хирургическую технику имплантации ИМС, возникает ряд вопросов. В их числе – влияние расположения резервуара на частоту ревизии. N.Singla и соавт. сравнили исходы имплантации ИМС у 294 пациентов. Время наблюдения составило 23 мес. У 140 (48%) больных резервуар был помещен в Ретциево пространство, у 154 (52%) имело место высокое расположение под мышцу. Функциональные исходы, включая уровень континенции 81 и 88%, частоту эрозии (9% vs 8%), частоту экплантации (10% vs 11%), были сопоставимы в обеих группах без значимого статистического различия. Таким образом, высокое расположение баллона может служить приемлемой альтернативой [31]. P.Chung и соавт. также сообщают об удовлетворительных результатах высокого расположения резервуара, что, по их мнению, является эффективной и безопасной альтернативой, помогающей избежать глубокой диссекции ретропубикального пространства. Высокое положение баллона безопасно, несложно в исполнении, хорошо переносится и способствует удовлетворенности пациента лечением, так как меньше ощущается. Точный выбор манжеты также имеет существенное значение, особенно в случае спонгиозного фиброза [32].

Анализируя все, что касается имплантации ИМС, следует отметить, что необходима стандартизация хирургиче-

Исход	Результат, %
Социальная континенция (≤ 1 прокладка в сутки)	79,0 (60,9–100)
Полная сухость (0 прокладок в сутки)	43,5 (4,3–85,7)
Инфекционные осложнения	8,5 (3,3–27,8)
Механические осложнения	6,2 (2,0–13,8)
Атрофия уретры	7,9 (1,9–28,6)
Повторное вмешательство	26,0 (14,8–44,8)

ской техники, и только центры, где эта операция является рутинной, могут претендовать на участие в крупномасштабных рандомизированных исследованиях. Ведущая роль, несомненно, принадлежит опыту хирурга [33, 34]. По мнению J.Sandhu и соавт., частота повторных хирургических вмешательств снижается примерно на 50%, если хирург выполнил не менее 200 операций имплантации ИМС [35].

Среди инконтинентных больных большую когорту представляют пациенты со скомпрометированной уретрой. J.McGeedy и соавт. сравнили результаты имплантации ИМС у 86 пациентов. Среди них 67 (78%) имели скомпрометированную уретру. Частота неудач в группах составила 34% vs 21%, $p=0,02$ [36]. Большая часть из числа больных со скомпрометированной уретрой – это пациенты с последствиями лучевой терапии. В отношении влияния радиации часть исследователей сходится во мнении, что она ухудшает исходы имплантации ИМС. Еще не так давно это было относительным противопоказанием для имплантации ИМС. Лучевая терапия приводит к ухудшению кровоснабжения тканей и фиброзу.

N.Sathianathen и соавт. в проспективном исследовании оценили результаты имплантации у 77 пациентов, из которых 29 перенесли лучевую терапию, среднее время наблюдения – 21,2 мес. В целом, частота социальной континенции (0–1 прокладка в день) составила 87% и была похожей в обеих группах (86,2% vs 87,5%). Частота инфекции (3,4% vs 0%), эрозии (3,4% vs 2,0%) и хирургических вмешательств – ревизий (10,3% vs 12,5%) статистически значимо не различалась в группах. Однако частота сопутствующей стриктуры уретры была значительно выше у облученных пациентов (62,1% vs 10,4%), что затрудняло ведение таких пациентов. Тем не менее имплантация была вполне приемлема, в 4 случаях использовалась техника транскорпорального помещения манжеты. Таким образом, авторы заключают, что лучевая терапия в анамнезе создает определенные сложности в ведении пациентов, чаще по причине сопутствующей стриктуры уретры, что нередко требует дополнительной хирургической коррекции. Однако после устранения проблемы эта категория больных способна получать выгоды от имплантации ИМС и достигать континенции, сопоставимой с необлученными пациентами, без значительного повышения частоты осложнений [37]. Несмотря на то что результаты по влиянию лучевой терапии на исходы имплантации ИМС довольно противоречивы и неоднозначны, это не должно являться ограничением для коррекции инконтиненции в этой категории больных.

В настоящее время даже пациенты после устранения ректоуретральной фистулы могут рассматриваться как кандидаты для имплантации ИМС. J.Selph и соавт. сообщили о результатах наблюдения 26 больных после успешного устранения ректоуретральной фистулы. Стрессовое НМ присутствовало у 6 (23%) пациентов. Этиология фистул включала РПЭ (4), брахитерапия + наружная лучевая терапия (1), криотерапия + наружная лучевая терапия (1). Средний возраст составил 64,3 года (58–74). Среднее время наблюдения после восстановления анатомии – 51,5 мес (34–64). Медиана

Таблица 3. Осложнения имплантации ИМС		
Осложнения		
Дооперационные	Интраоперационные	Послеоперационные
Обусловлены устройством имплантата	Травма уретры и/или внутренних органов	Механические повреждения Инфекционно-воспалительные Эрозия уретры Атрофия уретры

времени от устранения фистулы до имплантации ИМС – 12 мес (2–41). Интраоперационных осложнений не отмечено. Размер манжеты – от 4 до 4,5 см, транскорпоральная техника не использовалась. После первоначального периода наблюдения оперированные использовали 1 прокладку и менее в день. Осложнений не отмечено, рецидива свища нет. Авторы предполагают, что эта категория пациентов также может рассматриваться для имплантации ИМС после успешного устранения фистулы [38].

Несмотря на относительно высокую частоту успеха имплантации ИМС, вероятность осложнений присутствует на любом этапе. Их условно можно объединить в отдельные группы (табл. 3).

К дооперационным рискам можно отнести особенности конструкции. ИМС AMS 800 изготовлен из материала, свойства которого со временем несколько теряются. В частности, увеличивается проницаемость системы, что ведет к потере жидкости в устройстве и, соответственно, снижению давления в манжете. Это обстоятельство, в свою очередь, создает риск рецидива инконтиненции. Интраоперационные осложнения включают травму уретры и/или внутренних органов при установке частей.

Наибольшую группу представляют собой послеоперационные осложнения. Предполагаемый срок эксплуатации ИМС составляет порядка 7–10 лет. В случае изолированного повреждения одного из компонентов ИМС в течение 3 лет рекомендуется провести его замену. Если же срок работы ИМС более 3 лет, целесообразно заменить устройство в целом. Однако по сообщению M.Cogain и соавт., оценивших результаты имплантации ИМС у 426 пациентов (213 с антибактериальным покрытием, 213 – без него), антибактериальное покрытие не оказало статистически значимого влияния на частоту инфекционно-воспалительных осложнений. При анализе подгруппы пациентов, подвергшихся ревизии, инфекционный процесс развился у 5% с покрытием ИМС и у 6% – с ИМС без покрытия. По мнению авторов, антибактериальное покрытие повышает стоимость конструкции, но не оказывает статистически значимого влияния на исходы [39].

V.Linder и соавт. оценили частоту и структуру периоперативных осложнений у 197 пациентов после имплантации ИМС при НМ после РПЭ. Периоперативные осложнения были определены как случившиеся в течение 6 нед после имплантации и классифицированы по Clavien–Dindo. Медиана возраста пациентов составила 71,5 года. В целом частота осложнений любой степени (Clavien I–IV) составила 35%, из которых подавляющее большинство – 31% – ОЗМ, 1% – воспаление подкожной клетчатки, 2% – перипротезная инфекция (device infection), 2% – эрозия уретры. Обращает на себя внимание тот факт, что возраст, артериальная гипертензия, ишемическая болезнь сердца, сахарный диабет, индекс массы тела, наличие лучевой терапии в анамнезе, слинговая операция в анамнезе, транскорпоральная техника помещения манжеты не оказали статистически значимого влияния на частоту осложнений. Только ОЗМ была статистически значимо связана с худшим прогнозом 6-месячной «выживаемости» конструкции (76% vs 89%, $p=0,04$). Таким образом, авторы сделали вывод, что имплантация ИМС редко сопровождается серьезными побочными эффектами. ОЗМ является значимым фактором прогноза краткосрочной «выживаемости» имплантата [40].

Эрозия уретры в подавляющем большинстве случаев развивается в зоне расположения манжеты ИМС. Ранняя эрозия возникает в течение первых нескольких недель после имплантации и, по-видимому, обусловлена интраоперационной травмой уретры при мобилизации последней с целью формирования площадки для манжеты. Наиболее вероятной причиной поздней эрозии принято считать длительную катетеризацию мочевого пузыря, нередко в сочетании с недостаточно деактивированным ИМС. В случае диагностирования эрозии уретры ИМС должен быть удален. Допустимо удаление только манжеты при условии отсутствия признаков гнойного воспаления. Операция завершается установкой уретрального катетера для восстановления целостности мочеиспускательного канала. Спустя 3 нед целесообразно выполнение уретроцистотомии. Через 3 мес возможно рассмотрение вопроса о повторной имплантации ИМС.

В отношении факторов риска развития эрозии уретры присутствуют различные мнения. W.Brant и соавт. сообщили о результатах многоцентрового проспективного исследования ($n=386$) за период с 2009 по декабрь 2012 г. с минимальным сроком наблюдения 3 мес. Приблизительно 50% больных рассматривались как группа высокого риска. Критериями высокого риска считались наличие в анамнезе лучевой терапии, уретропластики, неоднократные вмешательства по поводу склероза шейки мочевого пузыря и/или стриктуры уретры, присутствие уретральных стентов, эрозия уретры и/или инфекционно-воспалительные осложнения предыдущего ИМС. В течение периода наблюдения было выполнено 31 (8,03%) удаление конструкции. В целом частота удаления была выше среди подгрупп лучевой терапии и уретральных стентов, эрозии и других инфекционно-воспалительных осложнений. Кроме того, в подгруппе пациентов с манжетой 3,5 см была выше частота удаления протеза, чем в подгруппах с большим диаметром манжеты. По мнению авторов, эта работа подтвердила значимость уретральных факторов риска исходов имплантации, включая лучевую терапию, эрозию предшествующего ИМС и наличие уретральных стентов [41].

Таким образом, накопленный в настоящее время значительный опыт выполнения РПЭ позволяет проанализировать факторы риска возникновения НМ в послеоперационном периоде. И, соответственно, минимизировать частоту инконтиненции. В случае персистенции НМ после операции присутствует широкий арсенал возможностей хирургической коррекции. Показания к имплантации слингов и ИМС расширяются, что дает возможность лечения категории пациентов, перенесших ряд медицинских вмешательств. Вместе с тем разрабатываются новые модели устройств. Все это позволяет обеспечить индивидуальный подход к каждому пациенту и оптимизировать качество жизни.

Литература/References

- Magheli A, Jonas Busch J, Leva N et al. Comparison of surgical technique (Open vs. Laparoscopic) on pathological and long term functional outcomes following radical prostatectomy. BMC Urology 2014; 14: 18–24.
- Ficarra V, Novara G, Rosen RC et al. Systematic review and meta-analysis of studies reporting urinary continence recovery after robot-assisted radical prostatectomy. Eur Urol 2012; 62: 405–17.

3. Abrams P, Andersson KE, Birder L 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: 213–40.
4. Campodonico F, Manuputty EE, Campora S et al. Age is predictive of immediate postoperative urinary continence after radical retropubic prostatectomy. *Urol Int* 2014; 92 (3): 276–81.
5. Becker A, Tennstedt P, Hansen J et al. Functional and oncological outcomes of patients aged <50 years treated with radical prostatectomy for localised prostate cancer in a European population. *BJU Int* 2014; 114 (1): 38–45.
6. Gandaglia G, Suardi N, Gallina A et al. Preoperative erectile function represents a significant predictor of postoperative urinary continence recovery in patients treated with bilateral nerve sparing radical prostatectomy. *J Urol* 2012; 187 (2): 569–74.
7. Xu T, Wang X, Xia L et al. Robot-assisted prostatectomy in obese patients: how influential is obesity on operative outcomes? *J Endourol* 2015; 29 (2): 198–208.
8. Bayoud Y, de la Taille A, Ouzzane A et al. International Prostate Symptom Score is a predictive factor of lower urinary tract symptoms after radical prostatectomy. *Int J Urol* 2015; 22 (3): 283–7.
9. Wallerstedt A, Carlsson S, Steineck G et al. Patient and tumour-related factors for prediction of urinary incontinence after radical prostatectomy. *Scand J Urol* 2013; 47 (4): 272–81.
10. Ko YH, Coelho RF, Chauhan S et al. Factors affecting return of continence 3 months after robotic-assisted radical prostatectomy: analysis from a large prospective data by a single surgeon. *J Urol* 2012; 187: 190–4.
11. Song C, Lee J, Hong JH et al. Urodynamic interpretation of changing bladder function and voiding pattern after radical prostatectomy: a long-term follow-up. *BJU Int* 2010; 106: 681–6.
12. Claudon P, Spie R, Bats M et al. Male stress urinary incontinence: medium-term results of treatment by sub-urethral bone anchored sling InVance™. *Prog Urol* 2011; 21 (9): 625–30.
13. Spie R, Claudon P, Raynal G et al. Radiotherapy influence, about results of the InVance(R) male sling in men with stress urinary incontinence. *Prog Urol* 2011; 21 (8): 549–53.
14. Romano SV, Huebner W, Rocha FT et al. A transobturator adjustable system for male incontinence: 30-month follow-up of a multicenter study. *Braz J Urol* 2014; 40: 781–9.
15. Cerruto MA, D'Elia C, Artibani W. Continence and complications rates after male slings as primary surgery for post-prostatectomy incontinence: A systematic review. *Arch Ital Urol Androl* 2013; 85 (2): 92–5.
16. Rehder P, Gozzi C. Transobturator sling suspension for male urinary incontinence including post-radical prostatectomy. *Eur Urol* 2007; 52 (3): 860–7.
17. Serra AC, Folkersma LR, Dom JL et al. Nab on AdvVance/AdvVance XP Transobturator Male Slings: Preoperative Degree of Incontinence as Predictor of Surgical Outcome. *Urology* 2013; 81: 1034–9.
18. Bauer RM, Gozzi C, Roosen A et al. Impact of the 'repositioning test' on postoperative outcome of retroluminal transobturator male sling implantation. *Urol Int* 2013; 90 (3): 334–8.
19. Sturm RM, Guralnick ML, Stone AR et al. Comparison of Clinical Outcomes Between "Ideal" and "Nonideal" Transobturator Male Sling Patients for Treatment of Postprostatectomy Incontinence. *Urology* 2014; 83: 1186–9.
20. Pistolesi D, Zampa V, Gozzi C et al. Could the Sling Position Influence the Clinical Outcome in Male Patients Treated for Urinary Incontinence? A Magnetic Resonance Imaging Study With a 3 Tesla System. *Urology* 2014; 83: 471–6.
21. Kowalik CG, DeLong JM, Mourtinos AP. The advance transobturator male sling for post-prostatectomy incontinence: subjective and objective outcomes with 3 years follow up. *Neurourol Urodyn* 2015; 34 (3): 251–4.
22. Zuckerman JM, Edwards B, Henderson K et al. Extended Outcomes in the Treatment of Male Stress Urinary Incontinence With a Transobturator Sling. *Urology* 2014; 83: 939–45.
23. Hall M, Polland A, Weissbart S et al. Prognostic value of postoperative urinary retention after male sling insertion. *Can J Urol* 2014; 21 (4): 7344–9.
24. Bauer RM, Kretschmer A, Stief CG et al. AdvVance and AdvVance XP slings for the treatment of post-prostatectomy incontinence. *World J Urol* 2015; 33 (1): 145–50.
25. Martinez EJ, Zuckerman JM, Henderson K et al. Evaluation of Salvage Male Transobturator Sling Placement Following Recurrent Stress Urinary Incontinence After Failed Transobturator Sling. *Urology* 2015; 85: 478–82.
26. Holm HV, Fossa SD, Hedlund H et al. Severe postprostatectomy incontinence: Is there an association between preoperative urodynamic findings and outcome of incontinence surgery? *Scand J Urol* 2015; 49 (3): 250–9.
27. Aa F, Drake MJ, Kasyan GR et al. The Artificial Urinary Sphincter After a Quarter of a Century: A Critical Systematic Review of Its Use in Male Non-neurogenic Incontinence. *Eur Urol* 2013; 63: 681–9.
28. Linder BJ, Rivera ME, Ziegelmann MJ et al. Long-term Outcomes Following Artificial Urinary Sphincter Placement: An Analysis of 1082 Cases at Mayo Clinic. *Urology* 2015; 86: 602–7.
29. Leon P, Chartier-Kastler E, Rouprk M et al. Long-term functional outcomes after artificial urinary sphincter implantation in men with stress urinary incontinence. *BJU Int* 2015; 115: 951–7.
30. Gulpinar O, Suer E, Gokce MI et al. Functional Outcomes and Long-term Durability of Artificial Urinary Sphincter Application: Review of 56 Patients With Long-term Follow-up Korean. *J Urol* 2013; 54: 373–6.
31. Singla N, Siegel JA, Simhan J et al. Does Pressure Regulating Balloon Location Make a Difference in Functional Outcomes of Artificial Urinary Sphincter? *J Urol* 2015; 194 (1): 202–6.
32. Chung PH, Morey AF, Tausch TJ et al. High Submuscular Placement of Urologic Prosthetic Balloons and Reservoirs: 2-Year Experience and Patient-reported Outcomes. *Urology* 2014; 84: 1540–5.
33. Simhan J, Morey AF, Zhao LC et al. Decreasing need for artificial urinary sphincter revision surgery by precise cuff sizing in men with spongiosal atrophy. *J Urol* 2014; 192 (3): 798–803.
34. Lai HH, Boone TB. The surgical learning curve of artificial urinary sphincter implantation: implications for prosthetic training and referral. *J Urol* 2013; 189 (4): 1437–43.
35. Sandhu JS. Artificial Urinary Sphincter: The Workhorse for Treatment of Male Stress Urinary Incontinence. *Eur Urol* 2013; 63: 690–2.
36. McGeady JB, McAninch JW, Truesdale MD et al. Artificial Urinary Sphincter Placement in Compromised Urethras and Survival: A Comparison of Virgin, Radiated and Reoperative Cases. *J Urol* 2014; 192 (6): 1756–61.
37. Sathianathan NJ, McGuigan SM, Moon DA. Outcomes of artificial urinary sphincter implantation in the irradiated patient. *BJU Int* 2014; 113: 636–41.
38. Selph JP, Madden-Fuentes R, Peterson AC et al. Long-term Artificial Urinary Sphincter Outcomes Following a Prior Rectourethral Fistula Repair. *Urology* 2015; 86: 608–12.
39. De Cogan MR, Elliott DS. The impact of an antibiotic coating on the artificial urinary sphincter infection rate. *J Urol* 2013; 190 (1): 113–7.
40. Linder BJ, Piotrowski JT, Ziegelmann MJ et al. Perioperative Complications following Artificial Urinary Sphincter Placement. *J Urol* 2015; 194 (3): 716–20.
41. Brant WO, Erickson BA, Elliott SP et al. Risk Factors for Erosion of Artificial Urinary Sphincters: A Multicenter Prospective Study. *Urology* 2014; 84 (4): 934–8.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Голубцова Елена Николаевна – ассистент каф. урологии и хирургической андрологии ФГБОУ ДПО РМАНПО, врач-уролог урологического отделения №41 ГБУЗ «ГКБ им. С.П.Боткина»
E-mail: engolubtsova@yandex.ru

Томилов Андрей Александрович – врач-уролог урологического отделения №56 ГБУЗ «ГКБ им. С.П.Боткина»

Велиев Евгений Ибадович – проф. каф. урологии и хирургической андрологии ФГБОУ ДПО РМАНПО, зав. урологическим отделением №56 ГБУЗ «ГКБ им. С.П.Боткина»

Точность предоперационной оценки степени злокачественности и стадии рака предстательной железы

П.И.Раснер[✉], Д.В.Котенко, К.Б.Колонтарев, Д.Ю.Пушкар

ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И.Евдокимова» Минздрава России. 127473, Россия, Москва, ул. Десятская, д. 20, стр. 1

[✉]dr.rasner@gmail.com

Введение. Несмотря на непрерывное усовершенствование методов предоперационного обследования, изменения требований к трактовке результатов патоморфологического исследования, частота расхождения в стадировании и оценке степени дифференцировки рака предстательной железы до и после радикальной простатэктомии остается высокой.

Материалы и методы. В ретроспективное клиническое исследование были включены 563 пациента (средний возраст – 61,3 года) с гистологически верифицированным локализованным и местно-распространенным раком предстательной железы. Все больные перенесли трансректальную мультифокальную биопсию простаты под ультразвуковым наведением и далее, в период с января 2012 г. по март 2014 г., роботассистированную (n=490) или позадилодную (n=73) радикальную простатэктомию в клинике урологии ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И.Евдокимова». Процент расхождения показателя злокачественности опухоли и стадии заболевания до и после радикальной простатэктомии рассчитывался с применением таблицы совместного распределения.

Результаты. Частота совпадений баллов по шкале Gleason до и после операции составила: для суммы баллов (3+3)6 – 55,0% (из 285 только в 194 случаях), (3+4)7 – 39,6%, (4+3)7 – 45,6%, 8 – 32,0%, 9 – 57,1% соответственно. Общая частота совпадения балла Gleason до операции и балла Gleason после операции составила 48,7% (в 253 случаях). Снижение балла Gleason регистрировалось у 12,9% пациентов, повышение – у 38,2%. Стадии заболевания – совпадение по T2c составило менее 50%. Почти в 40% случаях при этом диагностировалась более высокая стадия заболевания – pT3a. У 1/4 пациентов клиническая стадия T3a оказывалась pT3b. Совпадение клинической и патоморфологической стадии заболевания зафиксировано лишь у 1/4 больных, участвующих в исследовании.

Выводы. Формирование клинической стадии рака предстательной железы и определение степени злокачественности заболевания в предоперационном периоде не соответствуют послеоперационным примерно в 50% случаев. Необходимо учитывать этот факт при формировании лечебной тактики и проводить работу по дальнейшему совершенствованию методов предоперационного обследования больных раком предстательной железы.

Ключевые слова: рак простаты, радикальная простатэктомия, патоморфологическое исследование простаты.

Для цитирования: Раснер П.И., Котенко Д.В., Колонтарев К.Б., Пушкар Д.Ю. Точность предоперационной оценки степени злокачественности и стадии рака предстательной железы. Consilium Medicum. 2017; 19 (7): 15–19. DOI: 10.26442/2075-1753_19.7.15-19

Original article

Precision of preoperative assessment of malignancy degree and prostate cancer stage

P.I.Rasner[✉], D.V.Kotenko, K.B.Kolontarev, D.Yu.Pushkar

A.I.Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry of the Ministry of Health of the Russian Federation. 127473, Russian Federation, Moscow, ul. Delegatskaia, d. 20, str. 1

[✉]dr.rasner@gmail.com

Abstract

Introduction. Despite the continuous improvement of preoperative examination methods, changes in the requirements for interpretation of the results of pathomorphological examination, the frequency of the difference in staging and evaluation of the degree of differentiation of prostate cancer before and after radical prostatectomy remains high.

Materials and methods. A retrospective clinical study included 563 patients (mean age 61.3 years) with histologically verified localized and locally advanced prostate cancer. All patients underwent transrectal multifocal biopsy of the prostate under ultrasound guidance and then, during the period from January 2012 to March 2014, robot-assisted (n=490) or retropubic (n=73) radical prostatectomy in the urology clinic of A.I.Evdokimov Moscow State University. The percentage of tumor malignancy and disease stage difference before and after radical prostatectomy was calculated using a joint allocation table.

Results. The frequency of Gleason scores before and after surgery was: for the sum of points (3+3) 6 – 55.0% (out of 285 only in 194 cases), (3+4) 7 – 39.6%, (4+3) 7 – 45.6%, 8 – 32.0%, 9 – 57.1%, respectively. The overall frequency of the Gleason score before the operation and the Gleason score after the operation was 48.7% (in 253 cases). Reduction in Gleason score was recorded in 12.9% of patients, increase in 38.2%. The stages of the disease – the T2c coincidence was less than 50%. In almost 40% of cases, a higher stage of the disease, pT3a, was diagnosed. In 1/4 of patients, the clinical stage of T3a was pT3b. The coincidence of the clinical and pathomorphological stage of the disease was recorded in only 1/4 of the patients participating in the study.

Conclusions. The formation of the clinical stage of prostate cancer and the determination of the degree of malignancy of the disease in the preoperative period do not correspond to postoperative in about 50% of cases. It is necessary to take this fact into account when forming therapeutic tactics and to work on further improving the methods of preoperative examination of patients with prostate cancer.

Key words: prostate cancer, radical prostatectomy, pathomorphology.

For citation: Rasner P.I., Kotenko D.V., Kolontarev K.B., Pushkar D.Yu. Precision of preoperative assessment of malignancy degree and prostate cancer stage. Consilium Medicum. 2017; 19 (7): 15–19. DOI: 10.26442/2075-1753_19.7.15-19

Цель – проанализировать точность оценки степени дифференцировки и стадии рака предстательной железы (РПЖ) у пациентов, подвергнутых радикальной простатэктомии в клинике урологии ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И.Евдокимова».

Введение

Степень дифференцировки и стадия заболевания являются показателями, определяющими прогноз его развития, характер используемого метода лечения при любом онкологическом диагнозе.

Несмотря на непрерывное усовершенствование методов предоперационного обследования, изменения требований к трактовке результатов патоморфологического исследования, частота расхождения в стадировании и оценке степени дифференцировки РПЖ до и после простатэктомии остается высокой.

Учитывая определяющее значение этих сведений в выборе тактики лечения, было принято решение провести исследование, основанное на собственном материале клиники урологии ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И.Евдокимова».

Материалы и методы

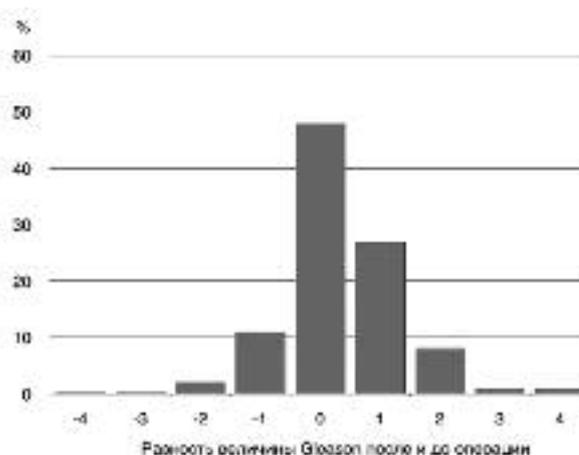
В данное ретроспективное клиническое исследование были включены 563 пациента с гистологически верифицированным локализованным и местно-распространенным РПЖ. Все эти больные перенесли трансректальную мультифокальную биопсию простаты под ультразвуковым наведением и далее, в период с января 2012 г. по март 2014 г., роботассистированную или позадилонную радикальную простатэктомию в нашей клинике.

Исходные клинические и демографические показатели пациентов, включенных в исследование, приведены в табл. 1.

Степень злокачественности опухоли оценивалась в рамках рекомендаций согласительной конференции Международного общества уропатологов (ISUP) 2011 г. Все результаты биопсий, выполненных в других лечебно-профилактических учреждениях, пересмотрены в патоморфологической лаборатории клиники ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И.Евдокимова». При оценке точности установления степени дифференцировки опухоли по причине отсутствия пересмотра гистологического материала 44 (7,8%) пациента были исключены из статистического анализа.

Группы сравнения по величине суммы баллов Gleason формировались подобно 5 классам, предложенным Обществом уропатологов в 2014 г. [1, 2]. Первой группе соответствовала опухоль с суммой баллов по шкале Gleason, равной 6, 2-й группе – опухоль с суммой баллов 7, при усло-

Рис. 1. Сравнение значений Gleason до и после операции – частота расхождения.



Примечание. Ось абсцисс – изменение Gleason, сравнение послеоперационного результата с дооперационным; 0 – общая частота совпадений, отрицательные цифры – уменьшение суммы баллов по шкале Gleason, увеличение степени дифференцировки опухоли [-1 – до (3+3)6, -2 – до (3+4)7 и т.д.], положительные цифры – повышение суммы баллов, уменьшение степени дифференцировки опухоли.

ви, что первичный балл 3, вторичный – 4, 3-й – также 7, но с первичным баллом 4, 4-я – объединила разную комбинацию слагаемых из баллов, в сумме составляющую 8, 5-й группе – 9, 10 баллов.

Стадии РПЖ устанавливались согласно общепринятой классификации TNM.

Статистический анализ данных проводился с помощью программы SPSS Statistics. Процент расхождения значений степени злокачественности опухоли и стадии между результатами заключений каждого пациента, установленных до и после простатэктомии соответственно, рассчитывался с применением таблицы совместного распределения. Для поиска связей между объемом простаты и уровнем простат-специфического антигена (ПСА) с патоморфологической стадией и послеоперационной величиной Gleason использовалась ранговая корреляция Спирмена. Статистически достоверными (статистически значимыми) считались корреляционные связи рангов с $p < 0,05$.

Результаты

Частота совпадений по значению шкалы баллов Gleason до и после операции составила: для суммы баллов (3+3)6 – 55,0% (из 285 только в 194 случаях), (3+4)7 –

Таблица 1. Исходные и послеоперационные клинические и демографические показатели пациентов	
Показатели	Значения
Роботассистированная радикальная простатэктомия, n	490
Радикальная позадилонная простатэктомия, n	73
Возраст, лет, mean±SD	61,3±5,9
Объем предстательной железы (трансректальное ультразвуковое исследование), см ³ , median [25%; 75%]1	36,2 [27–51]
ПСА общий, нг/мл, median (min-max)	8,2 (0,9–46)
Шкала Gleason, n (%): (3+3)6/(3+4)7/(4+3)7/8/9	285(54,9%)/134(25,8%)/68(13,1%)/25(4,8%)/7(1,4%)
Клиническая стадия РПЖ, n (%): T1c/T2a/T2b/T2c/T3a/T3b	162 (28,8%)/127 (22,5%)/41 (7,3%)/174 (30,9%)/26 (4,6%)/33 (5,9%)
Шкала Gleason после операции, n (%): (3+3)6/(3+4)7/(4+3)7/8/9	194 (37,4%)/168 (32,4%)/106 (20,4%)/30 (5,8%)/21 (4,0%)
Патоморфологическая стадия РПЖ, n (%): T2a/T2b/T2c/T3a/T3b/T4	40 (7,1%)/47 (8,3%)/266 (47,2%)/150 (26,7%)/58 (10,3%)/2 (0,4%)
Примечание. Mean – среднее, SD – стандартное отклонение, median – медиана, min-max – минимум-максимум, n – количество случаев/пациентов.	

Таблица 2. Таблица сопряженности значений балла Gleason после биопсии и значений балла Gleason после радикальной простатэктомии

		Gleason (операционный материал)					Всего
		(3+3)6	(3+4)7	(4+3)7	8	(4+5)9/(5+4)9	
Gleason (биопсия)	(3+3)6	157 (55,0%)	94 (33,0%)	28 (9,8%)	5 (1,8%)	1 (0,4%)	285
	(3+4)7	33 (24,6%)	53 (39,6%)	38 (28,4%)	7 (5,2%)	3 (2,2%)	134
	(4+3)7	3 (4,4%)	17 (25,0%)	31 (45,6%)	9 (13,3%)	8 (11,7%)	68
	8	1 (4,0%)	4 (16,0%)	7 (28,0%)	8 (32,0%)	5 (20,0%)	25
	(4+5)9/(5+4)9	0	0	2 (28,6%)	1 (14,3%)	4 (57,1%)	7
Всего		194	168	106	30	21	519

Примечание. Цветом выделены совпадающие значения Gleason.

Таблица 3. Таблица сопряженности значений клинической и патоморфологической стадий РПЖ

		Стадия pT						Всего
		T2a	T2b	T2c	T3a	T3b	T4	
Стадия T	T1c	16 (9,9%)	15 (9,2%)	89 (55,0%)	31 (19,1%)	11 (6,8%)	0	162
	T2a	19 (15,0%)	17 (13,4%)	64 (50,4%)	21 (16,5%)	6 (4,7%)	0	127
	T2b	2 (4,9%)	3 (7,3%)	21 (51,2%)	10 (24,4%)	5 (12,2%)	0	41
	T2c	2 (1,1%)	10 (5,7%)	82 (47,2%)	66 (38,0%)	14 (8,0%)	0	174
	T3a	0	1 (3,9%)	2 (7,7%)	16 (61,5%)	7 (26,9%)	0	26
	T3b	1 (3,0%)	1 (3,0%)	8 (24,2%)	6 (18,2%)	15 (45,5%)	2 (6,1%)	33
Всего		40	47	266	150	58	2	563

Примечание. T – клиническая стадия, pT – патоморфологическая; цветом выделены совпадающие значения.

39,6%, (4+3)7 – 45,6%, 8 – 32,0%, 9 – 57,1% соответственно. Общая частота совпадения балла Gleason до операции и балла Gleason после операции составила 48,7% (в 253 случаях). Снижение балла Gleason регистрировалось у 12,9% пациентов, повышение – 38,2%. Данные представлены в табл. 2.

Следует отметить, что переход на одну группу в направлении снижения степени дифференцировки опухоли (увеличения Gleason) регистрировался у 146 (28,1%) пациентов, на 2 группы – менее чем у 10%, на 3 и 4 – не более чем у 2%. Частота расхождения результатов гистологических заключений до и после операции отражена на рис. 1.

Данные расхождения (в абсолютных числах и процентах) между значениями клинической и патоморфологической стадий заболевания представлены в табл. 3 (рис. 2).

По результатам гистологического исследования операционного материала совпадение по T2c составило менее 50%, почти в 40% случаев при этом диагностировалась более высокая стадия заболевания – pT3a. У 1/4 пациентов клиническая стадия T3a оказывалась pT3b. Клинический диагноз T3b у 1/3 пациентов менялся на pT2. Обращает на себя внимание совпадение клинической и патоморфологической стадий лишь у 1/4 пациентов, участвующих в исследовании.

При исключении из расчетов случаев с T1c повышение на одну стадию заболевания после сравнения результатов патоморфологического заключения с данными предоперационного обследования регистрировалось у 113 (20,7%) пациентов, на две – 88 (15,6%); снижение на одну стадию – у 20 (3,6%), на две – у 11 (2%), а частота совпадения увеличилась до 33,7%.

Мы выполнили поиск корреляционных связей между объемом простаты, уровнем ПСА с послеоперационным значением Gleason и патоморфологической стадией. Статистически достоверных связей между ПСА и результата-

ми гистологического исследования операционного материала – степенью дифференцировки опухоли и стадией заболевания найдено не было. В свою очередь, корреляционные связи объема предстательной железы с обоими показателями были значимы.

Линейная зависимость значения патоморфологической стадии со средней величиной объема простаты отображена на рис. 3. При среднем объеме предстательной железы 55 см³ (доверительный интервал – ДИ 52,6–62,1 см³) достоверно чаще регистрируются опухоли с суммой баллов по шкале Gleason (3+3)6, а при среднем объеме 38 см³ (ДИ 35,9–42,8 см³) – Gleason 8.

Вероятность диагностики более высокого балла Gleason при меньшем объеме предстательной железы иллюстрирует рис. 4. При объеме предстательной железы, превышающем 40 см³, опухоль низкой степени злокачественности выявляется чаще, чем при объеме предстательной железы менее 40 см³.

Обсуждение

До настоящего времени не теряет своей актуальности проблема точности предоперационного обследования больных РПЖ. Трансректальная биопсия под ультразвуковым наведением и магнитно-резонансная томография (МРТ) остаются наиболее часто используемыми методами, сообщающими сведения о степени дифференцировки опухоли и клинической стадии заболевания соответственно. По данным зарубежной литературы, результаты МРТ коррелируют с патоморфологической стадией менее чем в 50% случаях [3]. Очевидно, что МРТ оказывает существенное влияние на формулировку стадии, поскольку является единственным методом предоперационной оценки пространственности опухолевого процесса. Вместе с тем большой процент расхождений в стадировании свидетельствует об ограниченной информативности этого метода;

Рис. 2. Сравнение патоморфологической и клинической стадий – частота расхождений.

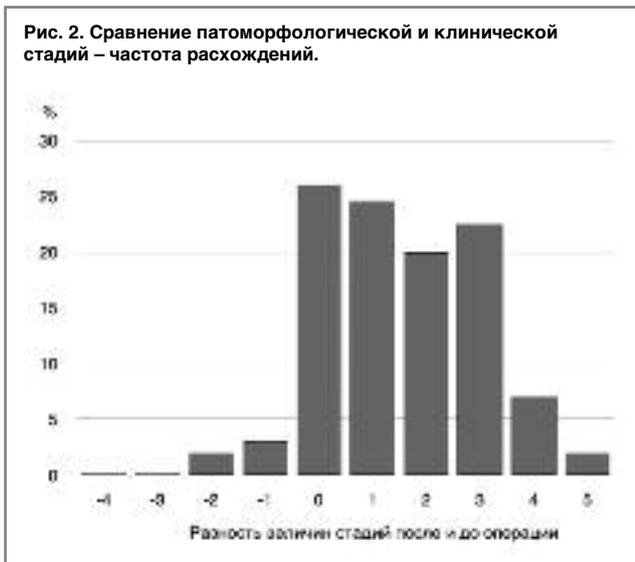
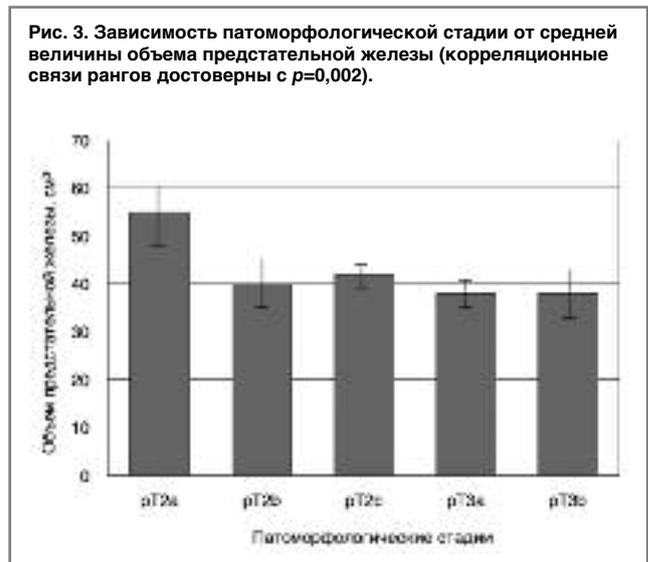


Рис. 3. Зависимость патоморфологической стадии от средней величины объема предстательной железы (корреляционные связи рангов достоверны с $p=0,002$).



1,5 Тл (Tesla) МРТ обладает хорошей специфичностью, но низкой чувствительностью для обнаружения стадий Т3. Данные крупного метаанализа, посвященного оценке чувствительности и специфичности МРТ при выявлении экстрапростатической инвазии (ЭПИ), инвазии в семенные пузырьки и определения стадии Т3, показали следующие значения чувствительности и специфичности: 0,57 (95% ДИ 0,49–0,64) и 0,91 (95% ДИ 0,88–0,93), 0,58 (95% ДИ 0,47–0,68) и 0,96 (95% ДИ 0,95–0,97), 0,61 (95% ДИ 0,54–0,67) и 0,88 (95% ДИ 0,85–0,91) соответственно [4]. В другом исследовании чувствительность, специфичность и диагностическая точность МРТ при определении стадии pT3 составили 40, 95 и 76% соответственно для фокальной ЭПИ и 62, 95 и 88% – для распространенной ЭПИ [5].

Из-за недостаточной чувствительности МРТ не достигается клинически приемлемой диагностической точности для обнаружения фокальной ЭПИ. Учитывая низкую чувствительность к фокальной ЭПИ, МРТ не рекомендуется для определения клинической стадии у пациентов с низким риском [6, 7].

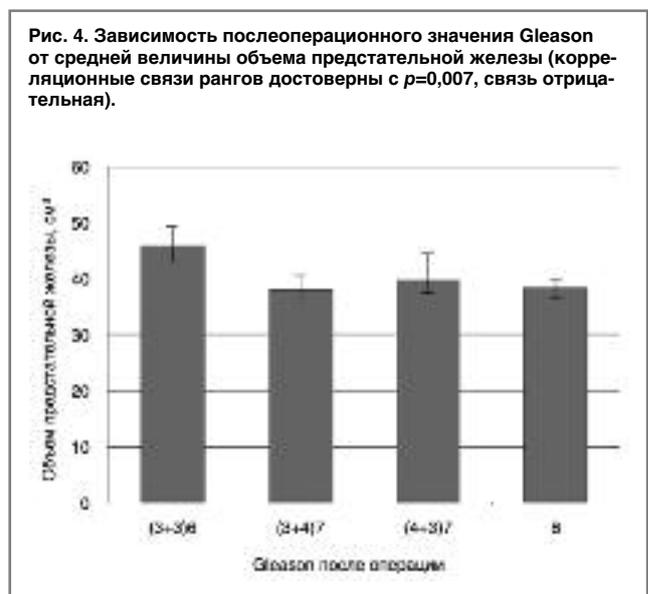
Следует отметить, что наши результаты по точности предоперационной оценки степени злокачественности РПЖ были близки к результатам большинства зарубежных публикаций, выполненных с похожим методологическим подходом. Так, по данным коллектива бразильских авторов под руководством N.DeLima, частота совпадения значений Gleason, полученных до и после операции, составила 56 и 44% при ПСА < 10 нг/мл и ПСА ≥ 10 нг/мл соответственно, недооценка – 30 и 46%, переоценка – 14% против 10% соответственно [8].

О.Тария и соавт. в своей работе публикуют данные о 68% совпадений результатов биопсии и простатэктомии, выше сумма баллов диагностировалась у 27% биопсий, ниже – у 10% [9].

Таким образом, по данным разных источников, частота совпадений установленного до операции балла Gleason с данными патоморфологического исследования операционного материала находится в границах 55–65%. Следует отметить дефицит подобных исследований в отечественной литературе.

В результатах представленного нами исследования уровень ПСА не оказывал статистически достоверного влияния на балл Gleason и патоморфологическую стадию. Следует отметить, что ряд зарубежных публикаций сообщает о наличии положительной корреляционной зависимости значения ПСА и стадии РПЖ [10]. А.Partin (и далее J.Eifler) в своих публикациях и предложенной им авторской номограмме доказывает, что совокупность значений трех показателей – ПСА, Gleason и Т-стадии яв-

Рис. 4. Зависимость послеоперационного значения Gleason от средней величины объема предстательной железы (корреляционные связи рангов достоверны с $p=0,007$, связь отрицательная).



ляется более информативной, чем каждый из них по отдельности [11, 12].

Выводы

Общая частота совпадения Gleason до и после простатэктомии составила 48,7%. Завышение балла Gleason регистрировалось в 12,9% случаев, занижение – в 38,2%. Совпадение клинической и патоморфологической стадии РПЖ зафиксировано у 26,5% пациентов.

Считаем целесообразным относить больных с клинической стадией Т1с к категории недообследованных. Таких пациентов среди нуждающихся в радикальной простатэктомии быть не должно в связи с низкой информативностью данной классификационной единицы. Применение минимального объема дооперационного обследования, включающего выполнение мультипараметрической МРТ по протоколу PiRADS 2.0 (рутинно используется в клинике урологии ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И.Евдокимова»), позволяет существенно повысить точность формулировки диагноза и отказаться от использования стадии Т1с.

Между объемом предстательной железы, послеоперационным значением балла Gleason и стадией РПЖ имеются достоверные отрицательные корреляционные связи: чем больше объем предстательной железы, тем ниже стадия заболевания и меньше сумма баллов по шкале Gleason.

Учитывая полученные нами результаты и данные анализа литературы, можно сделать вывод, что формирование

стадии РПЖ и прогноза течения заболевания на основании одного из описанных прогностических факторов увеличивает вероятность ошибки. Наиболее объективный выбор тактики лечения и прогноза РПЖ возможен только при оценке совокупности признаков, характеризующих онкологический процесс.

Работа выполнена при поддержке гранта Президента Российской Федерации для государственной поддержки молодых российских ученых МК-5594.2016.7 «Разработка концепции оперативного лечения локализованных форм рака предстательной железы и определение факторов прогноза успешного результата».

Литература/References

- Mottet N, Bellmunt J, Bolla M et al. Guidelines on Prostate Cancer 2017. European Association of Urology.
- Epstein JI et al. The 2014 International Society of Urological Pathology (ISUP) Consensus Conference on Gleason Grading of Prostatic Carcinoma: Definition of Grading Patterns and Proposal for a New Grading System. Am J Surg Pathol 2015.
- Spigelman SS et al. Rectal examination in volume determination of carcinoma of the prostate: clinical and anatomical correlations. J Urol 1986; 136: 1228.
- De Rooij M et al. Accuracy of Magnetic Resonance Imaging for Local Staging of Prostate Cancer: A Diagnostic Meta-analysis. Eur Urol 2016; 70: 233.
- Cornud F et al. Extraprostatic spread of clinically localized prostate cancer: factors predictive of pT3 tumor and of positive endorectal MR imaging examination results. Radiology 2002; 224: 203.
- Wang L et al. Prostate cancer: incremental value of endorectal MR imaging findings for prediction of extracapsular extension. Radiology 2004; 232: 133.
- Futterer JJ, Briganti A, De Visschere P et al. Can Clinically Significant Prostate Cancer Be Detected with Multiparametric Magnetic Resonance Imaging? A Systematic Review of the Literature. Eur Urol 2015; 68: 1045–53.
- De Lima NG et al. Importance of prostate-specific antigen (PSA) as a predictive factor for concordance between the Gleason scores of prostate biopsies and radical prostatectomy specimens. Clinics (Sao Paulo) 2013; 68 (6): 820–4.
- Tapia O, Bellolio E, Roa JC et al. Concordance between Gleason scores of trans rectal biopsies and the surgical piece of radical prostatectomy. Rev Med Chil 2011; 39 (2): 171–6.
- Partin AW et al. Prostate specific antigen in the staging of localized prostate cancer: influence of tumor differentiation, tumor volume and benign hyperplasia. J Urol 1990; 143: 747.
- Partin AW et al. Contemporary update of prostate cancer staging nomograms (Partin Tables) for the new millennium. Urology 2001; 58: 843.
- Eifler JB et al. An updated prostate cancer staging nomogram (Partin tables) based on cases from 2006 to 2011. BJU Int 2013; 111: 22.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Раснер Павел Ильич – д-р мед. наук, проф. каф. урологии ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И.Евдокимова». E-mail: dr.rasner@gmail.com

Котенко Дмитрий Викторович – канд. мед. наук, ассистент каф. урологии ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И.Евдокимова»

Колонтарев Константин Борисович – д-р мед. наук, доц. каф. урологии ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И.Евдокимова»

Пушкарь Дмитрий Юрьевич – чл.-кор. РАН, д-р мед. наук, проф., зав. каф. урологии ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И.Евдокимова»

Отдаленные результаты радикальной простатэктомии при местно-распространенном раке предстательной железы

И.В. Лукьянов 

ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России. 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1
 i.v.lukyano@mail.ru

Применение радикальной простатэктомии при местно-распространенном раке предстательной железы является недостаточно эффективным способом в связи с частым возникновением ранних местных рецидивов опухоли и отдаленных метастазов. В связи с этим оценка отдаленных результатов после радикального лечения требует длительного периода наблюдения. Радикальная позадилоная простатэктомия ограничена возрастом и выполняется у больных не старше 70–72 лет, с ожидаемой продолжительностью жизни более 5–10 лет и минимальным количеством сопутствующих заболеваний в стадии компенсации. Уровень простат-специфического антигена позволяет выявлять клинически значимые и потенциально излечимые формы рака предстательной железы. Изучение прогностических факторов позволило выделить группу пациентов в стадии Т3 с благоприятным прогнозом в отношении безрецидивной продолжительности жизни после радикальной позадилоной простатэктомии.

Ключевые слова: рак простаты, радикальная позадилоная простатэктомия, простат-специфический антиген, местно-распространенный рак.

Для цитирования: Лукьянов И.В. Отдаленные результаты радикальной простатэктомии при местно-распространенном раке предстательной железы. Consilium Medicum. 2017; 19 (7): 20–22. DOI: 10.26442/2075-1753_19.7.20-22

Short survey

Long-term results of radical prostatectomy with locally advanced prostate cancer

I.V.Lukyano 

Russian Medical Academy of Continuous Professional Education of the Ministry of Health of the Russian Federation. 125993, Russian Federation, Moscow, ul. Barrikadnaia, d. 2/1
 i.v.lukyano@mail.ru

Abstract

Radical prostatectomy for locally advanced prostate cancer is not a sufficiently effective method because of the frequent occurrence of early local tumor recurrences and metastases. In this regard, the evaluation of long-term results after radical treatment requires a long period of observation. Radical prostatectomy is limited by age and is performed in patients not older than 70–72 years, expected life expectancy of more than 5–10 years and minimal amount of concomitant diseases in the compensation stage. The level of prostate-specific antigen allows us to identify clinically significant and potentially curable forms of prostate cancer. The study of prognostic factors allowed isolating a group of patients in the stage of T3 with a favorable prognosis for a disease-free lifespan after radical prostatectomy.

Key words: prostate cancer, radical prostatectomy, prostate-specific antigen, locally advanced prostate cancer.

For citation: Lukyano I.V. Long-term results of radical prostatectomy with locally advanced prostate cancer. Consilium Medicum. 2017; 19 (7): 20–22. DOI: 10.26442/2075-1753_19.7.20-22

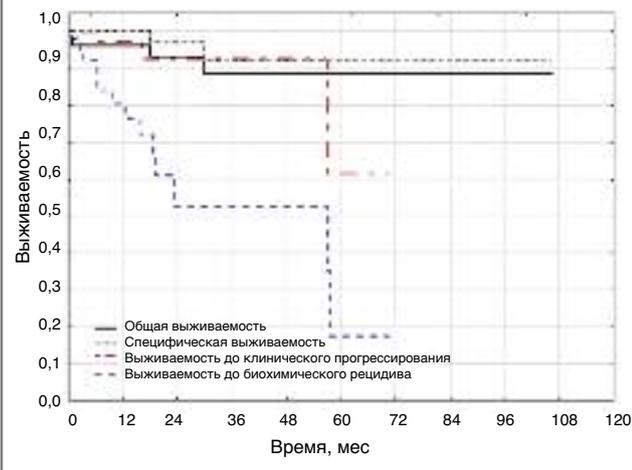
Несмотря на существование большого количества методов лечения больных локализованным раком предстательной железы (РПЖ), «золотым стандартом» все еще остается радикальная простатэктомия (РПЭ) [1]. Однако для местно-распространенных форм РПЖ в стадии Т3 изолированное применение оперативного метода лечения является недостаточно эффективным в связи с частым возникновением ранних местных рецидивов опухоли и отдаленных метастазов [2, 3]. Также известно, что применение только гормональной либо только лучевой терапии при местно-распространенных формах РПЖ не приводит к улучшению результатов лечения и увеличению продолжительности жизни больных [4–6]. Кроме того, сдерживающим фактором применения РПЭ при местно-распространенном РПЖ является значительное количество местных осложнений в виде стриктур везикоуретерального анастомоза и его несостоятельности, что влияет на качество и продолжительность жизни больных после операции, также связанные с появлением местного рецидива опухоли и диссеминации опухолевого процесса [7].

Течение РПЖ в отличие от других солидных опухолей характеризуется длительным временем развития заболевания. В связи с этим оценка отдаленных результатов после радикального лечения требует длительного периода наблюдения.

В урологической клинике ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» на базе Городской клинической больницы им. С.П.Боткина за период с 2000 по 2013 г. 215 больным местно-распространенным РПЖ выполнена РПЭ. После хирургического лечения пациенты находились под тщательным динамическим наблюдением, каждые 3–6 мес в течение первых 5 лет. При построении номограмм учитывали клиническую стадию заболевания, уровень простат-специфического антигена (ПСА), первичный и вторичный баллы суммы по шкале Глисона, определяли скорость прироста ПСА до начала лечения (медиана скорости прироста уровня ПСА составила 1,1 нг/мл). При внешней оценке прогностической ценности номограммы определяли как вероятностную смерти больного от РПЖ в зависимости от факторов прогноза данного исхода, так и точность прогнозирования смерти от РПЖ при сравнении с фактическим исходом. Статистическую обработку данных выполняли при помощи StatPlus 2000.

Средний срок наблюдения при анализе общей и специфической выживаемости составил $21,1 \pm 20,6$ мес (от 3 до 120 мес). Из 215 оперированных больных умерли 11: в 2 случаях причиной смерти была тромбоэмболия легочной артерии на 3–4-й неделе после операции и в 1 случае инфаркт миокарда. Один пациент умер через год после

Рис. 1. Отдаленные результаты лечения у 215 больных местно-распространенным РПЖ.

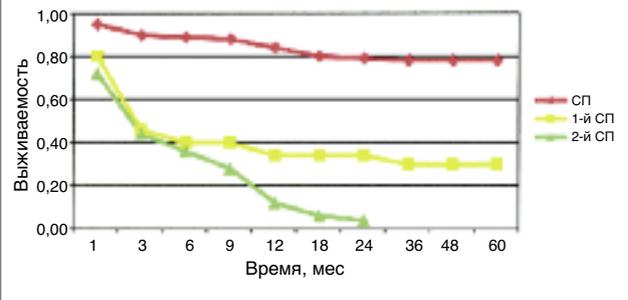


операции РПЭ в результате черепно-мозговой травмы. В 4 случаях смерть наступила через 5 лет после РПЭ от других онкологических болезней (рак прямой кишки и рак поджелудочной железы). В 3 случаях причиной смерти было прогрессирование РПЖ. Таким образом, смертность в этой группе составила 5,11%.

При стратификации 5-летних результатов лечения в зависимости от клинической стадии выживаемость до биохимического рецидива у 215 больных местно-распространенным РПЖ составила $18,4 \pm 11,6\%$, выживаемость до клинического прогрессирования – $62,4 \pm 23,6\%$, специфическая выживаемость – $91,6 \pm 4,3\%$ и общая выживаемость – $87,1 \pm 3,6\%$ (рис. 1).

Анализ влияния на время до биохимического рецидива дооперационных (уровень ПСА, клиническая стадия, сумма Глисона) и послеоперационных (патологическая стадия) данных показал, что все они оказали негативный эф-

Рис. 2. Сохранение ремиссии в зависимости от инвазии в СП.



фект на отдаленные результаты операции (см. таблицу), причем достоверными явились: уровень ПСА до начала лечения менее 10 нг/мл по сравнению с 10 нг/мл и выше ($p=0,002$), степень рТ3b по сравнению с рТ3a ($p=0,002$) и наличие регионарных метастазов по сравнению с их отсутствием ($p=0,009$).

Нами проведено сравнение безрецидивной выживаемости у пациентов с поражением семенных пузырьков (СП) и без такового. В 1-й группе безрецидивная выживаемость через 36 мес после РПЭ составила 81,9%, а через 5 лет – 79%. В случае прорастания в СП прогноз резко ухудшался, и безрецидивная выживаемость после РПЭ через 36 мес наблюдения составляла 32,4%.

Худшие результаты демонстрировали больные с массивным прорастанием или вовлечением обоих СП (9 пациентов). За 24 мес с безрецидивным течением не перешагнули ни один наблюдаемый ($p<0,001$). Таким образом, при вовлечении в опухолевый процесс СП прогноз безрецидивного течения болезни становится сомнительным. И местный рецидив заболевания наступает тем раньше, чем больше ткани СП и окружающей клетчатки вовлечено в процесс (рис. 2).

Наиболее неблагоприятные результаты после РПЭ получены при клинической стадии сТ3b-4, уровне ПСА ≥ 20 нг/мл

Зависимость отдаленных результатов от клинических и патологических характеристик				
Показатель	Количество случаев	%	5-летняя выживаемость до биохимического рецидива	p (log-rank)
<i>Клиническая стадия</i>				
сТ3a	156	72,6	52,0 \pm 12,9	
сТ3b	57	26,5	0 (67,5 \pm 20,7)*	
сТ4	2	0,9		
<i>Уровень ПСА, нг/мл</i>				
0–3,9	16	12,5	100,0	0,002 (0–9,9 vs 10 и более)
4–9,9	64	50	89,4 \pm 6,0	
10–19,9	37	28,9	60,9 \pm 15,0**	
20 и более	11	8,6	26,7 \pm 14,9**	
<i>Сумма Глисона</i>				
2–4	32	14,6	54,7 \pm 23,2	0,09 (2–6 vs 7–10)
5–6	116	53,9	67,7 \pm 10,3	
7–10	467	31,3	0 (61,5 \pm 10,4)*	
<i>Категория pT</i>				
pT3a	156	72,6	39,7 \pm 28,6	0,002 (pT0–2 vs pT3–4)
pT3b	57	26,5	0 (52,0 \pm 15,0)*	
pT4a	2	0,9	0 (0)*	
<i>Категория pN</i>				
pN0	187	86,98	60,9 \pm 11,9	0,009
pN1	28	13,02	42,7 \pm 15,7*	

*2-летняя выживаемость до биохимического рецидива; **4-летняя выживаемость до биохимического рецидива.

и сумме Глисона 7–10 баллов. Из послеоперационных показателей наихудшие результаты получены при врастании опухоли в СП или смежные органы (pT3b-4) и наличии метастазов в регионарных лимфатических узлах.

Таким образом, РПЭ ограничена возрастом и выполняется у больных не старше 70–72 лет, с ожидаемой продолжительностью жизни более 5–10 лет и минимальным количеством сопутствующих заболеваний в стадии компенсации. Уровень ПСА позволяет выявлять клинически значимые и потенциально излечимые формы РПЖ. Экстракапсулярная экстензия (ЭЭ) и степень ее протяженности являются независимым прогностическим фактором безрецидивной выживаемости. При непротяженной ЭЭ безрецидивная выживаемость в течение 5 лет составляет 83%, в то время как при протяженной или множественной ЭЭ – лишь 33%. Степень дифференцировки опухоли по шкале Глисона является самостоятельным прогностическим фактором безрецидивной выживаемости. Так, безрецидивная 5-летняя выживаемость при сумме Глисона менее 7 баллов составляет 65%, а при сумме Глисона более 7 баллов она не превышает 48%. В итоге пациентами с благоприятным прогнозом после РПЭ в стадии pT3 являются мужчины с pT3a, фокальной ЭЭ, суммой Глисона не более 5 баллов, уровнем ПСА <10 нг/мл, поражением биопсийных столбиков менее 50%. У этих пациентов 5-летняя безрецидивная выживаемость составляет 85,9%. Кандидатами для РПЭ могут рассматриваться пациенты с суммой Глисона 6–7 баллов, однако вероятность рецидива в течение 3 лет после операции у них довольно высока, и эти больные являются потенциальными кандидатами для ранней адъювантной терапии. Операционная техника в рассмотренной группе пациентов имеет особенности, которые предполагают тщательную обработку дорзального венозного комплекса, не менее тщательную диссекцию апекса, широкое иссечение сосудисто-нервных пучков.

Изучение прогностических факторов позволило выделить группу пациентов в стадии T3 с благоприятным прогнозом в отношении безрецидивной продолжительности жизни после РПЭ. В эту группу отнесены пациенты с pT3a, фокальной ЭЭ, высокодифференцированными опухолями, уровнем ПСА <10 нг/мл, поражением биопсийных столбиков опухолью менее 50%. В прогностически неблагоприятную группу попадают пациенты с pT3b и низкодифференцированными опухолями, уровнем ПСА >10–20 нг/мл, поражением биопсийных столбиков более 50%, у которых не наблюдается длительный безрецидивный период течения заболевания после РПЭ. В отношении этой категории больных РПЭ может рассматриваться в качестве циторедуктивной операции.

Литература/References

1. Fayers PM, Jones DR. Measuring and analyzing quality of life in cancer clinical trials: a review. *Stat Med* 1983; 2 (4): 429–46.
2. Di Franco S, Sciarra A, Voria G. Role of radical retropubic prostatectomy (RRP) in patients with locally advanced prostate cancer: the influence of Gleason score 8–10. *Eur Urol* 2001; 39 (Suppl. 5): 536.
3. Quinn M, Babb P. Patterns and trends in prostate cancer incidence, survival, prevalence and mortality. Part I: international comparisons. *BJU Int* 2002; 90 (2): 162–73.
4. Состояние онкологической помощи населению России в 2012 году. Под ред. А.Д.Каприна, В.В.Старинского, Г.В.Петровой. М.: МНИОИ им. П.А.Герцена, 2013; с. 128–31. / Sostoianie onkologicheskoi pomoshchi naseleniiu Rossii v 2012 godu. Pod red. A.D.Kaprina, V.V.Starinskogo, G.V.Petrovoi. M.: MNI OI im. P.A.Gertsena, 2013; s. 128–31. [in Russian]
5. Djavan B, Remzi M, Zlotta A. Novel artificial neural network for early detection of prostate cancer. *J Clin Oncol* 2002; 20: 921–29.
6. Hall WH, Jani AB, Ryu JK. The impact of age and comorbidity on survival outcomes and treatment patterns in prostate cancer. *Prost Cancer Prost Dis* 2005; 8 (1): 22–30.
7. Van den Ouden D, Schroder FH. Management of locally advanced prostate cancer. I. Staging, natural history, and results of radical surgery. *World J Urol* 2000; 18 (3): 194–203.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРЕ

Лукьянов Игорь Вячеславович – канд. мед. наук, доц., проф. каф. урологии и хирургической андрологии ФГБОУ ДПО РМАНПО. E-mail: i.v.lukyanov@mail.ru

Оценка почечной функции после резекции по поводу рака

T.P.Индароков^{✉1}, A.B.Серегин^{1,2}, O.B.Лоран¹, H.A.Шустицкий², I.B.Симанков¹, O.B.Бессолова¹, A.M.Яндиев³

¹ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России. 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1;

²ГБУЗ «Городская клиническая больница им. С.П.Боткина» Департамента здравоохранения г. Москвы. 125284, Россия, Москва, 2-й Боткинский пр., д. 5;

³ГБУЗ «Городская клиническая больница им. С.С.Юдина» Департамента здравоохранения г. Москвы. 115487, Россия, Москва, ул. Академика Миллионщикова, д. 1

✉tembulat03@rambler.ru

Введение. Рак почки в настоящее время является одной из главных проблем современной онкоурологии в связи с ежегодным приростом заболеваемости за последние 10 лет (29,39%), уступая в нашей стране только раку предстательной железы.

Цель исследования – оценить функциональные результаты органосохраняющих операций (ОСО) с превентивным гемостатическим швом у пациентов с почечно-клеточным раком с помощью использования нефросцинтиграфии и компьютерной томографии (КТ).

Материалы и методы. В 41-м урологическом отделении ГКБ им. С.П.Боткина разработана и внедрена методика ОСО с применением превентивных гемостатических швов. С целью оценки почечной функции пациентам выполнялись динамическая нефросцинтиграфия и КТ. В исследование включены 150 больных раком почки в стадиях pT1a-T2bN0M0. Опухоль располагалась в центральном сегменте у 64 пациентов, в верхнем – у 45, в нижнем – у 41. Стадия T1a была установлена у 74 пациентов, стадия T1b – 53, стадия T2a – 4. У 19 пациентов диагностирована кистозная форма рака.

Результаты. Всем пациентам выполнены ОСО. Продолжительность оперативного лечения составила 180±40 мин. Объем средней кровопотери составил 250±70 мл. Ни в одном случае почечная ножка не пережималась. Перфузионный индекс для оперированной почки составил до операции 54,13±2%, после – 46,23±3%, ренальный индекс: до операции – 53,24±4%, после – 46,82±2,39%. Полагаем, что некоторое снижение значений указанных показателей в раннем послеоперационном периоде связано с уменьшением объема почечной паренхимы. Средний объем почки, пораженной опухолью, составил 140±40 см³, объем функционирующей паренхимы составил в среднем 120±20 см³, объем опухолевого поражения составил в среднем 40±20 см³. После операции объем функционирующей паренхимы составил 115±20 см³.

Выводы. Таким образом, резекция почки с превентивным швом позволяет удалить опухоль из любого отдела почки, при этом не пережимая ее сосуды, что позволяет оградить почечную паренхиму от ишемических повреждений, тем самым максимально сохранив ее функцию, что подтверждено данными динамической нефросцинтиграфии и КТ.

Ключевые слова: рак почки, резекция почки.

Для цитирования: Индароков Т.Р., Серегин А.В., Лоран О.Б. и др. Оценка почечной функции после резекции по поводу рака. Consilium Medicum. 2017; 19 (7): 23–27. DOI: 10.26442/2075-1753_19.7.23-27

Original article

Evaluation of renal function after partial nephrectomy for cancer

T.R.Indarokov^{✉1}, A.V.Seregin^{1,2}, O.B.Loran¹, N.A.Shusticky², I.V.Simankov¹, O.V.Bessolova¹, A.M.Jandiev³

¹Russian Medical Academy of Continuous Professional Education of the Ministry of Health of the Russian Federation. 121552, Russian Federation, Moscow, 3-ia Cherepkovskaia, d. 15a;

²S.P.Botkin City Clinical Hospital of the Department of Health of Moscow. 125284, Russian Federation, Moscow, 2-i Botkinskii pr., d. 5;

³S.S.Yudin City Clinical Hospital of the Department of Health of Moscow. 115487, Russian Federation, Moscow, ul. Akademika Millionshchikova, d. 1

✉tembulat03@rambler.ru

Abstract

Introduction. Renal cancer is one of the leading urological cancers due to annually increasing morbidity and mortality rates for the last 10 years (29.39%), conceding in our country only prostate cancer.

Aim of the study – to assess the functional results of nephron-sparing surgeries with a preventive hemostatic suture in patients with renal cell carcinoma using nephrosцинтиграфия and computed tomography.

Material and methods. In 41 urological department of the S.P.Botkin City Clinical Hospital developed and implemented a new technique of partial nephrectomy with preventive hemostatic suture. Dynamic nephrosцинтиграфия was used to evaluate a renal function. Volume indexes was evaluated via contrast enhanced computed tomography (CT). Study included 150 patients with pT1a-pT2bN0M0 kidney cancers. Central tumor location was in 64 patients, 45 patients had upper segment tumors and 41 lower segment tumors. 74 patients had T1a tumor stage, T1b and T2a stage observed in 53 and 4 patients respectively. 19 tumors was cystic RCC's.

Results. All patients underwent nephron-sparing surgery. Mean operative time was 180±40 minutes, mean anesthesia time was 190.5±15 minutes. Mean blood loss was 250±70 ml. We didn't used arteria clamping and warm ischemia and there was no conversions to nephrectomy during all partial nephrectomies. Perfusion index of the kidney before the surgery was 54.13±2%, after the surgery 46.23±3%, renal index was 53.24±4% and 46.82±2.39%, respectively. In our opinion decreasing of renal indexes in early postoperative period is associated with loss of kidney parenchyma due to the surgery. Mean kidney volume was 140±30 cm³ with 120±20 cm³ functional parenchyma volume and mean tumor volume 40±20 cm³. Functional parenchyma volume after surgery insignificantly decreased to 115±20 cm³.

Conclusion: preventive hemostatic sutures during partial nephrectomy allows to remove the tumor in almost any part of the kidney, At the same time, its vessels are not worn out, which makes it possible to protect the renal parenchyma from ischemic damage, thereby maximally preserving its function, as confirmed by nephrosцинтиграфия and CT.

Key words: renal cancer, kidney resection.

For citation: Indarokov T.R., Seregin A.V., Loran O.B. et al. Evaluation of renal function after partial nephrectomy for cancer. Consilium Medicum. 2017; 19 (7): 23–27. DOI: 10.26442/2075-1753_19.7.23-27

Рак почки в настоящее время является одной из главных проблем современной онкоурологии в связи с ежегодным приростом заболеваемости за последние 10 лет (29,39%), уступая в нашей стране только раку предстательной железы. В 2014 г. число умерших от почечно-клеточного рака в России составило 8430, однако в последние годы отмечен спад смертности на 7,08%, который обусловлен ранней диагностикой и радикальным лечением рака почки [1]. В настоящее время диагностические методы выявления рака почки претерпели существенные изменения, что связано главным образом с прогрессом методов лучевой диагностики [2].

Клинические признаки болезни в настоящее время перестали играть решающую роль в выявлении рака почки. В подавляющем большинстве наблюдений заболевание выявляется случайно на той стадии, когда клинических проявлений еще нет и возможно выполнение органосохраняющих операций (ОСО). Совершенствование и разработка новых методов оперативного лечения позволяют удалять опухоль из любого сегмента почки. Однако контроль почечной ножки и пережатие ее остаются в настоящее время одной из главных проблем ОСО. Доказано возрастание повреждения почек пропорционально продолжительности ишемии [3–5]. Безопасное время ишемии согласно современным исследованиям составляет 15–20 мин для тепловой ишемии и более 2 ч для холодовой ишемии [6]. Вместе с тем другие исследования свидетельствуют о том, что даже кратковременная ишемия почки может привести к необратимым изменениям в почечной паренхиме [7].

Основным показателем, затрудняющим выполнение ОСО при почечно-клеточном раке, является локализация опухоли, а именно ее центральное расположение, так как, согласно данным литературы, именно при центральном расположении опухоли возникает наибольшее количество как интра-, так и послеоперационных осложнений [8]. Наряду с достижением онкологических результатов сохранение почечной функции является одной из главных задач в лечении пациентов. Исследования последних десятилетий показали значительное распространение хронических заболеваний почек (ХЗП), в то же время традиционные методы оценки функции почек часто занижают частоту ХЗП, имеющих более серьезные последствия, чем это признавалось в прошлом. Известно, что ХЗП приводят к нарушению почечной функции с исходом в почечную недостаточность [9]. Характер оперативного лечения и развивающиеся осложнения очень часто приводят к скрытому снижению почечной функции, которое достигает от 5–20% до 40–60%. Огромные компенсаторные возможности почки нередко играют отрицательную роль в диагностике поражений самой почки. В связи с этим существует необходимость в более тщательном скрининге почечной функции при помощи дополнительных методов исследования, таких как нефросцинтиграфия и компьютерная томография (КТ) [10].

В связи с этим в 41-м урологическом отделении ГКБ им. С.П.Боткина разработана и внедрена методика ОСО с применением превентивных гемостатических швов, с оценкой почечной функции по данным динамической нефросцинтиграфии (ДНСГ) и КТ.

Цель исследования – оценить функциональные результаты ОСО с превентивным гемостатическим швом у пациентов с почечно-клеточным раком с помощью использования нефросцинтиграфии и КТ.

Материал и методы

В основу работы положен анализ результатов обследования и лечения 150 больных раком почки в стадиях pT1a-T2aN0M0, а также кистозными формами рака, которым в период с 2013 по 2016 г. была выполнена резекция почки с применением превентивного шва.

Из 150 пациентов 89 (59%) были мужчинами, 61 (41%) – женщинами. На этапе предоперационной подготовки всем пациентам выполнялись ультразвуковое исследование почек, а также КТ органов брюшной полости и забрюшинного пространства с внутривенным контрастированием. В нативную фазу сканирования средний показатель плотности опухоли составил 25,4±9 ед.Н, в артериальную фазу – 90±20,7 ед.Н, в венозную фазу – 70,8±15,2 ед.Н и в отсроченную фазу – 52±10,1 ед.Н. Поражение правой почки выявлено у 90 (60%) больных, левой – у 60 (40%).

В нашем исследовании у большинства – 64 (42,6%) пациентов опухоль располагалась в центральном сегменте, опухоль верхнего сегмента выявлена у 45 (30%) пациентов и у 41 (27,4%) пациента опухоль располагалась в нижнем сегменте.

По стадиям опухолевого процесса пациенты разделились следующим образом: стадия T1a была установлена у 74 пациентов, стадия T1b – у 53, стадия у T2a – у 4. Также в наше исследование вошли 19 пациентов с кистозными опухолями почек (pT1). По абсолютным показателям резекция почки выполнялась у 7,8% пациентов и относительно – 91,2%. Медиана возраста исследуемых пациентов составила 53±12,1 года. С целью определения сложности предстоящей операции по данным КТ и магнитно-резонансной томографии нами была использована нефрометрическая шкала R.E.N.A.L. Согласно данным этой шкалы пациенты были распределены на 3 группы риска: низкий риск – 78 пациентов, средняя группа тяжести – 53 пациента, а также тяжелая группа – 19 пациентов.

Общая характеристика всех пациентов представлена в табл. 1.

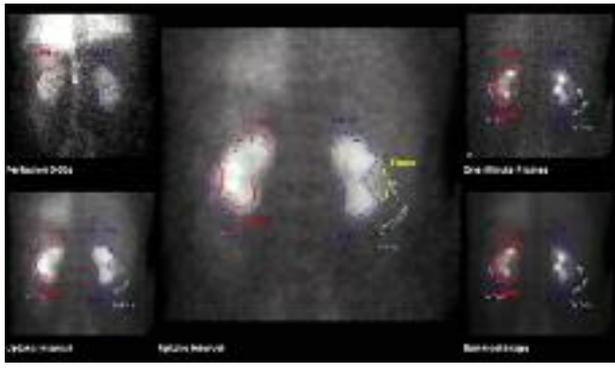
Результаты

Всем пациентам выполнено оперативное лечение в объеме: резекция почки с применением превентивных гемостатических швов. Продолжительность операций составила в среднем 180±40 мин, среднее время общей анестезии – 190,5±15 мин. Интраоперационных осложнений не выявлено ни у одного пациента. Средний объем кровопотери при выполнении резекции составил 250±70 мл. Нужно отметить, что в каком бы сегменте ни располагалась опухоль, пережатия почечной ножки не производилось, что положительным образом влияло на функциональные результаты лечения. В послеоперационном периоде всем больным на 3 и 7-е сутки ультразвуковым исследованием оценивали зону резекции, забрюшинное пространство. Гематом в области резекции не выявлено ни в одном случае. При лабораторном обследовании в послеоперационном периоде средний уровень гемоглобина составил 114±10 г/л, средний уровень креатинина – 86±15 мкмоль/л,

Показатели		Пациенты (n=150)
Мужчины		89 (59%)
Женщины		61 (41%)
Средний возраст		53±12,1
Сторона поражения	правая почка	90 (60%)
	левая почка	60 (40%)
Нефрометрическая шкала R.E.N.A.L.	легкая	45 (30%)
	средняя	64 (42,6%)
	тяжелая	41 (27,4%)
Стадии опухолевого процесса по системе TNM	T1a	74
	T1b	53
	T2a	4
	Кистозные опухоли (pT1)	19

Продолжительность операции	180±40 мин
Среднее время общей анестезии	190,5±15 мин
Средний объем кровопотери	250±70 мл
Средний уровень гемоглобина	114±10 г/л
Средний уровень креатинина	86±15 мкмоль/л
Средний уровень мочевины	5,4±2 ммоль/л
Средний койко-день	7±2

Рис. 1. ДНСГ. Опухоль среднего сегмента левой почки.



	До операции	После операции
Ренальный индекс, %	53,24±4	44,82±2,39
Перфузионный индекс, %	54,13±2	45,23±3
T _{max} , мин	3,3±1	3,6±1,5
Скорость клубочковой фильтрации, мл/мин	25,84±1,7	33,84±2
Площадь функционирующей паренхимы, см ²	58±10	52±10

мочевины – 5,4±2 ммоль/л. Средний койко-день после операции составил 7±2 дня.

Результаты оперативного лечения представлены в табл. 2.

Радионуклидные методы исследования почек *in vivo* в большинстве онкологических клиник не входят в протокол обязательного скрининг-исследования и используются только в качестве вспомогательных исследований, однако в разработанном нами алгоритме оценки почечной функции нефросцинтиграфия является одним из двух основных методов, с помощью которых нами производилась оценка почечной функции.

Расчет показателей проводился с помощью ДНСГ с непрямой изотопной ангиографией до операции и через 1 мес после оперативного лечения. ДНСГ выполнялась на гамма-камере InPina Hawkeye 4 GE по стандартной методике с использованием радиофармпрепарата (РФП) – Tc^{99m} ДТПА (Пентатех, ОАО «Диамед») 370 МБк внутривенно болюсно. Проводилась визуальная оценка распределения РФП на паренхиматозной и сосудистой фазе исследования. На рис. 1 представлен результат ДНСГ с дефектом накопления в проекции среднего полюса правой почки, выявленный в паренхиматозной фазе исследования, обусловленного опухолью.

Главными показателями, которые оценивались для почки, пораженной опухолью, являлись перфузионный индекс (до операции – 54,13±2%, после – 45,23±3%), ренальный индекс (до операции – 53,24±4%, после – 44,82±2,39%), скорость клубочковой фильтрации (до операции – 33,84±2 мл/мин, после – 25,84±1,7 мл/мин), а также время максимального накопления РФП в паренхиме

Рис. 2. Показатели ренального индекса в здоровой и пораженной опухолью почках через 1 мес после резекции.

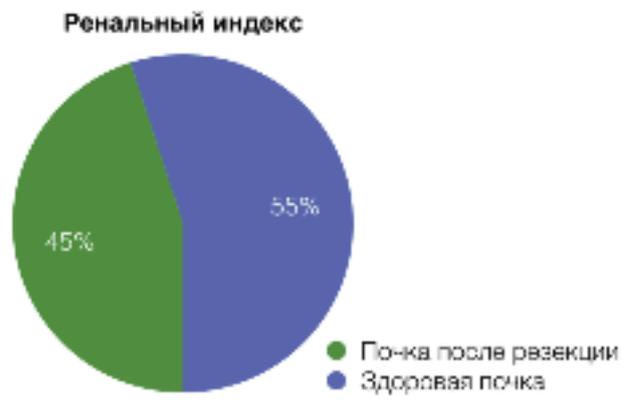
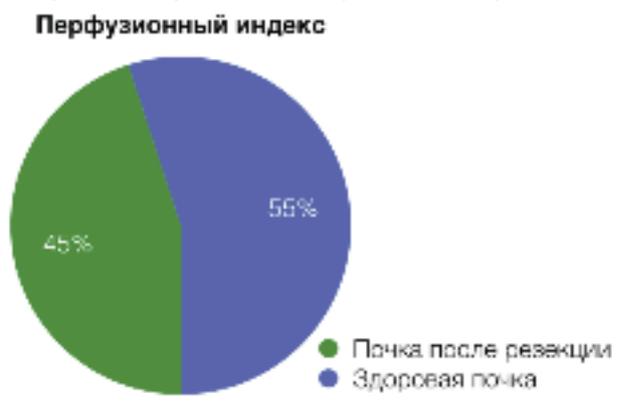


Рис. 3. Показатели перфузионного индекса в здоровой и пораженной опухолью почках через 1 мес после резекции.



(T_{max}), значения которого в среднем до операции составили 3,3±1 мин, после – 3,6±1,5 мин.

Средняя площадь функционирующей паренхимы по данным ДНСГ до операции составляла 58±10 см², а после – 52±10 см². Данные ДНСГ представлены в табл. 3.

Принципиально важным, с нашей точки зрения, является результат сравнения функции пораженной почки и контралатеральной здоровой почки по показателям ренального и перфузионного индекса.

Проведено сравнение результатов ДНСГ через 1 мес после операции, которые представлены на рис. 2, 3.

Нужно отметить, что при сравнении показателей обеих почек разница показателей не выходит за пределы допустимых различий наблюдаемых значений до 10% и менее, связанных с ослаблением гамма-излучения Tc^{99m} в мягких тканях при разной глубине залегания РФП в почках.

Иллюстрацией к изложенному может служить следующее клиническое наблюдение.

Пациент У. 66 лет госпитализирован в клинику с диагнозом: опухоль левой почки T1bNoMo, расположенной в среднем сегменте почки. По нефрометрической шкале R.E.N.A.L. (12 баллов) пациент относится к тяжелой группе риска. По данным ДНСГ площадь функционирующей паренхимы составила 55,04 см² (рис. 4).

Выполнена энуклеорезекция почки с применением методики превентивных швов. Через 1 мес после операции выполнено контрольное ДНСГ, по данным которого отмечается незначительное снижение функциональной площади паренхимы до 48 см² за счет удаления опухоли из среднего сегмента почки, что отображено на рис. 5.

Таким образом, применение ДНСГ у пациентов с опухолями почек до и после оперативного лечения позволяет оценить функциональное состояние почки, пораженной опухолью, независимо от контралатеральной, что дает воз-

Рис. 4. ДНСГ у пациента с опухолью левой почки, стрелкой указана опухоль.

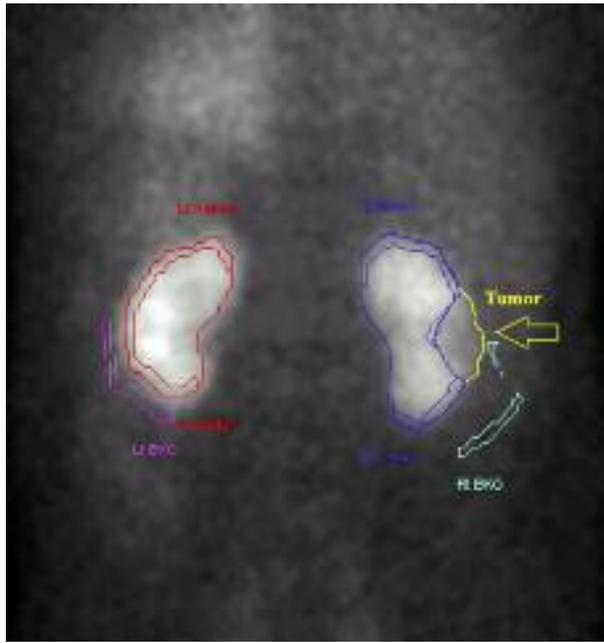


Рис. 5. ДНСГ через 1 мес после оперативного лечения, стрелкой указана зона резекции.

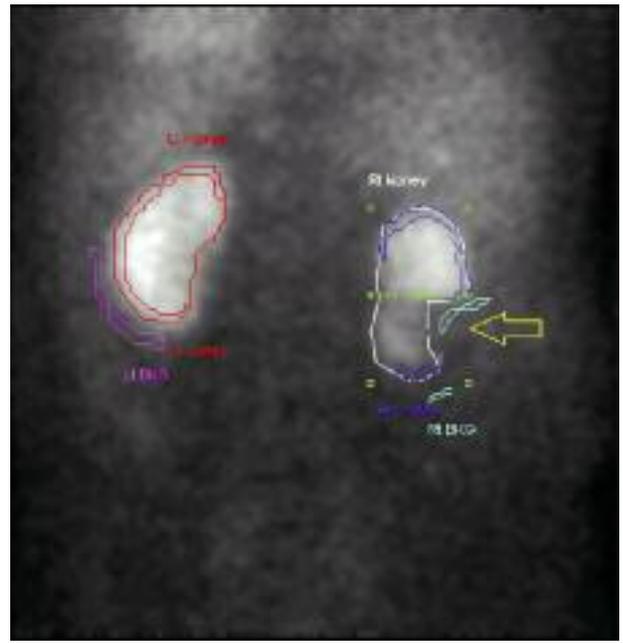
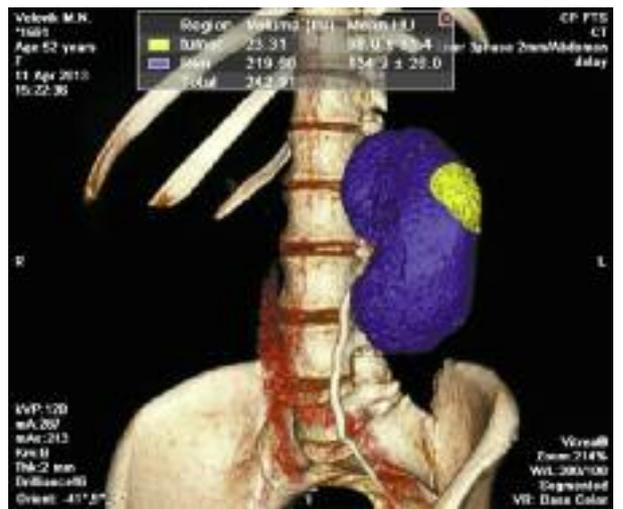


Таблица 4. КТ с расчетом объемных показателей в до- и послеоперационном периоде (см3)

Средний объем почки, пораженной опухолью	140±40	
Средний объем опухолевого поражения	40±20	
Средний объем функционирующей паренхимы	до операции	120±20
	после операции	115±20

Рис. 6. КТ с расчетом объемных показателей до оперативного лечения. Опухоль среднего сегмента единственной левой почки.



возможность более точно интерпретировать результаты оперативного лечения.

Вторым основным методом исследования, которым производилась оценка почечной функции, являлась КТ. Расчет объемных показателей в дооперационном периоде по данным КТ показал, что средний объем почки, пораженной опухолью, составил $140 \pm 40 \text{ см}^3$, из них объем функционирующей паренхимы составил в среднем $120 \pm 20 \text{ см}^3$, что соответствовало возрастным показателям пациентов. Объем опухоли составил в среднем $40 \pm 20 \text{ см}^3$.

Необходимо отметить, что при оценке объемов функционирующей паренхимы по результатам контрольного КТ через 6 мес после оперативного лечения нами отмечено минимальное снижение объемов до $115 \pm 20 \text{ см}^3$, что также свидетельствует о преимуществах применения разработанной нами методики.

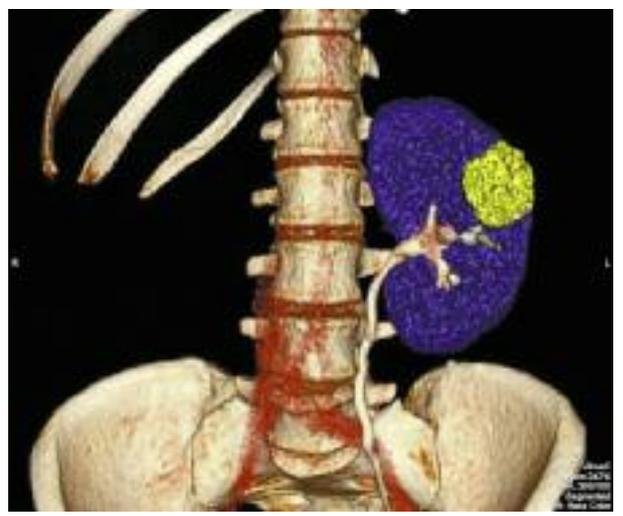
Данные КТ представлены в табл. 4.

Возможность расчета объема показателей функционирующей паренхимы с помощью КТ иллюстрирует следующее клиническое наблюдение.

Пациентка В. 63 лет госпитализирована в клинику с диагнозом «опухоль единственной левой почки с T1aNoMo». По данным КТ с расчетом объемных показателей установлено, что объем опухолевого процесса составил $23,3 \text{ см}^3$, объем функционирующей паренхимы пораженной почки – $219,69 \text{ см}^3$. Общий объем составил 242 см^3 (рис. 6).

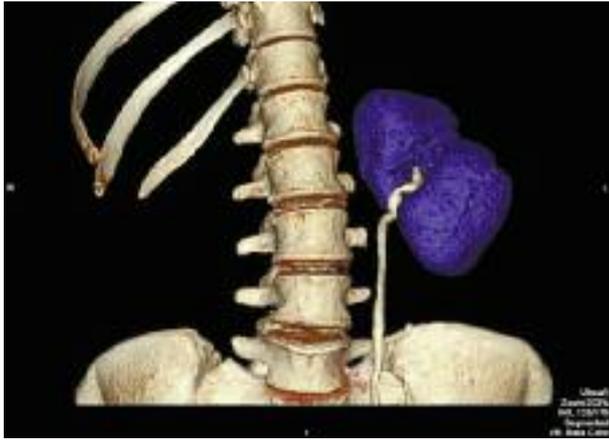
Выполнена резекция левой почки с опухолью с применением превентивных гемостатических швов. Продолжительность операции составила 138 мин, время общей анестезии – 155 мин. Объем кровопотери при выполнении резекции составил 180 мл. Почечная ножка при этом не перерезалась. Интраоперационных осложнений не было.

Через 6 мес после оперативного лечения выполнена контрольная КТ, по данным которой объем функционирующей паренхимы составил 200 см^3 (рис. 7).



Применение КТ позволяет не только получить информацию о расположении опухоли, ее плотности и объеме,

Рис. 7. КТ с расчетом объемных показателей через 6 мес после оперативного лечения.



но и рассчитать объем функционирующей паренхимы, что является одним из важных факторов для выбора метода оперативного лечения.

Заключение

На сегодняшний день в связи с возможностью диагностики рака почки на ранних стадиях ОСО стали стандартом лечения опухолей разных размеров и локализаций. Применение превентивных гемостатических швов позволяет обходиться в ходе резекции без пережатия сосудов почечной ножки. Это дает возможность оградить почку от ишемических повреждений, тем самым позволяя максимально сохранить объем функционирующей паренхимы, что убедительно подтверждается данными ДНСГ и КТ.

Литература/References

1. Алексеев Б.Я., Нюшко К.М., Калпинский А.С. Применение сунитиниба в реальной клинической практике у больных метастатическим раком почки. Онкоурология. 2016; 12 (1): 14–20. / Alekseev B.Ia., Niushko K.M., Kalpinski A.S. Primenenie sunitiniba v real'noi klinicheskoi praktike u bol'nykh metastaticheskim rakom pochki. Onkourologia. 2016; 12 (1): 14–20. [in Russian]
2. Аляев Ю.Г., Ахвледиани Н.Д., Фиев Д.Н. и др. Возможности методов визуализации в диагностике и мониторинге опухоли почки. Эксперим. и клин. урология. 2011; 2–3: 96–7. / Aliaev Yu.G., Akhvediani N.D., Fiev D.N. i dr. Vozможности metodov vizualizatsii v diagnostike i monitoringe opukholi pochki. Ekspерim. i klin. urologia. 2011; 2–3: 96–7. [in Russian]
3. Thompson RH, Lane BR, Lohse CM et al. Every Minute Counts When the Renal Hilum Is Clamped During Partial Nephrectomy. Eur Urol 2010; 58: 340–5.
4. Capitanio U, Terrone C, Antonelli A et al. Nephron-sparing Techniques Independently Decrease the Risk of Cardiovascular Events Relative to Radical Nephrectomy in Patients with a T1a–T1b Renal Mass and Normal Preoperative Renal Function. Eur Urol 2015; 67 (4): 683–9.
5. Kaczmarek BF, Tanagho YS, Hillyer SP et al. Off-clamp Robot-assisted Partial Nephrectomy Preserves Renal Function: A Multi-institutional Propensity Score Analysis. Eur Urol 2013; 64: 988–93.
6. Дряженков И.Г., Комлев Д.Л., Лось М.С. Факторы ишемического повреждения почки при ее резекции. Клин. медицина. 2013; 91 (6): 21–5. / Driazhenkov I.G., Komlev D.L., Los' M.S. Faktory ishemicheskogo povrezhdenia pochki pri ee rezektsii. Klin. meditsina. 2013; 91 (6): 21–5. [in Russian]
7. Becker F, Van Poppel H, Hakenberg OW et al. Assessing the Impact of Ischaemia Time During Partial Nephrectomy. Eur Urol 2009; 56: 625–35.
8. Онкоурология. Национальное руководство. Под ред. В.И.Чиссова, Б.Я.Алексеева, И.Г.Русакова. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2012. / Onkourologia. Natsional'noe rukovodstvo. Pod red. V.I.Chissova, B.Ia.Alekseeva, I.G.Rusakova. M.: GEOTAR-Media, 2012. [in Russian]
9. Гусев А.А., Евсеев С.В., Коган М.И.. Оценка почечных функций и оперативное лечение почечно-клеточного рака. Онкоурология. 2013; 9 (1): 17–23. / Gusev A.A., Evseev S.V., Kogan M.I.. Otsenka pochechnykh funktsii i operativnoe lechenie pochechno-kletchnogo raka. Onkourologia. 2013; 9 (1): 17–23. [in Russian]
10. Радионуклидные исследования функции почек и уродинамики в онкологии. Под ред. М.И.Давыдова, Б.И.Долгушина. М.: Практическая медицина, 2007. / Radionuklidnye issledovaniia funktsii pochek i urodinamiki v onkologii. Pod red. M.I.Davydova, B.I.Dolgushina. M.: Prakticheskaja meditsina, 2007. [in Russian]

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Индарокв Тембулат Русланович – аспирант каф. урологии и хирургической андрологии ФГБОУ ДПО РМАНПО. E-mail: tembulat03@rambler.ru

Серегин Александр Васильевич – д-р мед. наук, проф. каф. урологии и хирургической андрологии ФГБОУ ДПО РМАНПО, зав. 41-м урологическим отд-нием ГБУЗ «ГКБ им. С.П.Боткина»

Лоран Олег Борисович – акад. РАН, д-р мед. наук, проф., зав. каф. урологии и хирургической андрологии ФГБОУ ДПО РМАНПО. E-mail: olegloran@gmail.com

Шустицкий Николай Александрович – канд. мед. наук, врач 41-го урологического отд-ния ГБУЗ «ГКБ им. С.П.Боткина»

Симанков Илья Владимирович – аспирант каф. урологии и хирургической андрологии ФГБОУ ДПО РМАНПО

Бессолова Оксана Владимировна – канд. мед. наук, радиологическая клиника, зав. отд-нием радиоизотопной диагностики ФГБОУ ДПО РМАНПО

Яндиев Аслан Мухамедович – врач-рентгенолог ГБУЗ «ГКБ им. С.С.Юдина»

Корреляция данных противовирусных антител и морфологических изменений при раке мочевого пузыря

И.В.Косова^{✉1}, О.Б.Лоран², Л.А.Синякова², Л.В.Гундорова¹, В.А.Косов³, И.Е.Погодина⁴, Д.Н.Колбасов¹

¹ГБУЗ «Городская клиническая больница №68» Департамента здравоохранения г. Москвы. 109263, Россия, Москва, ул. Шкулева, д. 4;

²ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России. 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1;

³ГУ «Коми республиканский онкологический диспансер». 167904, Россия, Сыктывкар, Нювчимское ш., д. 46;

⁴БУЗ ВО «Вологодская областная клиническая больница №2». 162602, Россия, Череповец, ул. Данилова, д. 15

✉kosovainga@mail.ru

В настоящее время задача поиска прогностических критериев прогрессирования и рецидивирования рака мочевого пузыря (РМП) является крайне актуальной.

Цель – оценить корреляцию уровня противовирусных антител и морфологических изменений при РМП.

Материалы и методы. Проведено обследование и лечение 100 больных (72 мужчин и 28 женщин) в возрасте от 38 до 90 лет (средний возраст 65±10) с диагнозом РМП. Дополнительно выполнены: анализ крови на иммуноглобулины G, M к вирусам простого герпеса 1 и 2-го типов, цитомегаловирусу, вирусу Эпштейна–Барр. Ткань опухоли и моча у пациентов взяты на ПЦР-диагностику наличия вирусов простого герпеса 1 и 2-го типов, вируса папилломы человека высокого онкогенного риска, цитомегаловируса, вируса Эпштейна–Барр. Полуколичественно оценивалось состояние лимфоцитарно-плазмочитарного инфильтрата, цитопатических изменений, лейкоцитарного инфильтрата.

Результаты. Установлены уровни противогерпетических антител, при которых только появляются морфологические изменения в виде койлоцитоза, деструкции поверхности опухолевой клетки, лимфоидной периваскулярной инфильтрации, наличия лимфоцитов в опухоли как факторов неблагоприятного прогноза течения опухолевого процесса. Определены уровни противовирусных антител, по которым можно спрогнозировать рецидивный характер опухоли, полифокальность поражения стенки мочевого пузыря.

Выводы. Выявлены корреляционные взаимоотношения уровня противовирусных антител и морфологических изменений, позволяющих с большой долей вероятности спрогнозировать течение опухолевого процесса.

Ключевые слова: рак мочевого пузыря, вирус Эпштейна–Барр, цитомегаловирус, вирусы простого герпеса 1 и 2-го типов, вирус папилломы человека высокого онкогенного риска.

Для цитирования: Косова И.В., Лоран О.Б., Синякова Л.А. и др. Корреляция данных противовирусных антител и морфологических изменений при раке мочевого пузыря. Consilium Medicum. 2017; 19 (7): 28–34. DOI: 10.26442/2075-1753_19.7.28-34

Original article

Correlation of antiviral antibodies and morphological changes in bladder cancer patients

I.V.Kosova^{✉1}, O.B.Loran², L.A.Sinyakova², L.V.Gundorova¹, V.A.Kosov³, I.E.Pogodina⁴, D.N.Kolbasov¹

¹City Clinical Hospital №68 of the Department of Health of Moscow. 109263, Russian Federation, Moscow, ul. Shkuleva, d. 4;

²Russian Medical Academy of Continuous Professional Education of the Ministry of Health of the Russian Federation. 125993, Russian Federation, Moscow, ul. Barrikadnaia, d. 2/1;

³Komi Republican Oncology Dispensary. 167904, Russian Federation, Syktvykar, Niuвchimskoe sh., d. 46;

⁴Vologda Regional Clinical Hospital №2. 162602, Russian Federation, Cherepovets, ul. Danilova, d. 15

✉kosovainga@mail.ru

Abstract

Currently, the task of searching for prognostic criteria of disease progression and recurrence of bladder cancer is extremely important.

Objective. To evaluate the correlation of the level of antiviral antibodies and morphological changes in bladder cancer.

Materials and methods. The examination and treatment of 100 patients (72 men and 28 women), aged from 38 to 90 years (mean age 65±10) with referral diagnosis of bladder cancer. Additionally performed: a blood test for IgG, M to herpes (HSV) type 1 and 2, cytomegalovirus (CMV), the virus Epstein–Barr (EBV). The tumor tissue and urine of patients taken for PCR diagnosis of viruses HSV 1 and 2 types, high-risk types of HPV, CMV, EBV.

Results. Levels of antiherpetic antibodies are set for morphological changes in the form of koilocytosis, degradation of the surface of the tumor cells, perivascular lymphoid infiltration, the presence of lymphocytes in tumors as prognostic factors of tumor process which only start to appear. Specified levels of antiviral antibodies, according to which it is possible to predict the recurrent nature of the tumor and polyvocality lesions of the bladder wall.

Conclusions. The correlation of the level of antiviral antibodies and morphological changes that allow with high probability to predict the course of neoplastic process.

Key words: bladder cancer, Epstein–Barr, cytomegalovirus, herpes simplex virus type 1 and 2, human papillomavirus high-risk types.

For citation: Kosova I.V., Loran O.B., Sinyakova L.A. et al. Correlation of antiviral antibodies and morphological changes in bladder cancer patients. Consilium Medicum. 2017; 19 (7): 28–34. DOI: 10.26442/2075-1753_19.7.28-34

Введение

В настоящее время существует множество прогностических критериев рака мочевого пузыря (РМП), однако универсального критерия разработать так и не удалось. Темпы прироста заболеваемости РМП все возрастают [1]. Этиологическая роль убиквитарных вирусных инфекций в

генезе РМП является неясной, а данные литературы весьма противоречивы. Количество вирус-ассоциированных опухолей растет [2]. Проводятся исследования, направленные как на изучение онкогенности вирусов, так и на развитие онколитического эффекта некоторых герпес-вирусов и аденовирусов, создаются вирусные векторы, в том числе и

для лечения РМП [3]. Появились препараты, воздействующие на лимфоцитарное звено путем повышения иммунного статуса организма [4].

Существование стволовых клеток, обладающих высоким потенциалом деления и дифференцировки, было показано для различных клеточных популяций организма человека. Работы последних 15 лет подтверждают наличие для многих типов опухолей субпопуляции стволовых клеток опухоли, способных дать начало всем субклонам опухолевых клеток [5]. Аналогично тканевым стволовым клеткам стволовые клетки опухоли крайне чувствительны к сигналам микроокружения и стромальным взаимодействиям. Особо важную роль играют сигналы интегринальных взаимодействий с межклеточным матриксом, а также сигнальные пути, которые в норме активируются только в процессе эмбрионального развития (Notch, Wnt, Hedgehog, Bone morphogenetic proteins/Transforming growth factor β 1 – TGF- β 1) [5]. Важным свойством стволовых клеток опухоли признана способность к асимметричному делению, в результате которого возникает одна клетка со стволовыми свойствами исходной клетки и одна клетка, утрачивающая способность делиться асимметрично, но обладающая неконтролируемым пролиферативным потенциалом и высокой инвазивностью. Таким образом, с одной стороны, сегодня считается общепризнанным, что различие между поверхностным и инвазивным РМП осуществляется при проявлении одного из двух событий – мутаций *FGFR3* или инактивации пути *p53/Rb/PTEN*. С другой стороны, пока не найдено достоверных свидетельств, определяющих, происходят ли эти события в одной клетке, предположительно базальной, или осуществляются в разных клетках-предшественниках уротелия [6].

В одной из последних работ, посвященных влиянию цитомегаловируса (ЦМВ) на диспластические процессы внутреннего уха, авторами в эксперименте был детально рассмотрен патогенез их развития. Доказано, что ЦМВ индуцирует значительные изменения в клеточно-специфической дифференцировке *FGFR3*- и Notch-белков по сравнению с контрольной группой [7]. ЦМВ стимулирует продукцию клеточных иммуносупрессивных цитокинов TGF- β 1 в различных опухолевых клетках, включая клетки глиобластомы, остеосаркомы, клетки крови [8, 9].

В литературе все больше появляется исследований, посвященных механизмам онкогенности вируса Эпштейна–Барр (ВЭБ) при раке желудка и назофарингеальной карциноме. X.Wan и соавт. доказали, что ВЭБ-микроРНК, такие как BART3 и BART5, повреждают гены в *p53*, TGF- β и Wnt сигнальных путях, тем самым влияя на апоптоз и трансформацию клеток назофарингеальной карциномы [10].

M.Guelley и соавт. подчеркивают, что «ВЭБ является не просто сторонним наблюдателем развития аденокарциномы желудка, но тесно связан с патогенезом развития и поддержания опухолевого процесса». Авторы указывают на особенности метилирования у ВЭБ-положительных опухолевых клеток, связанных с угнетением *CDKN2A* (*p16*), но не *MLH1*. ВЭБ-положительный рак часто имеет мутированный *PIK3CA* и *ARID1A* и амплифицированный *9p24.1*-локус, связанный с гиперэкспрессией *JAK2*, *CD274* (*PD-L1*) и *PDCD1LG2* (*PD-L2*). Усиленно экспрессируются многочисленные некодирующие вирусные ДНК. Пациентам, у которых была неэффективна стандартная терапия, исследователи предлагают участие в протоколах с использованием терапии, направленной на разрушение опухолеассоциированных генных путей человека либо деструкцию инфицированных клеток через индукцию литических ВЭБ-генов [11]. Q.Liang и соавт. выявили около пяти сигнальных путей, на которые влияют только ВЭБ-ассоциированные геномные и эпигеномные альтерации. Мутации в генах *AKT2*, *CCNA1*, *MAP3K4* и *TGFBR1* чаще выявля-

лись в ВЭБ-положительных раковых клетках. Кроме того, исследователи указывают на то, что ВЭБ-ассоциированная мутация, в частности в гене *AKT2*, была связана со снижением периода выживания у пациентов с ВЭБ-положительным раком желудка ($p=0,006$) [12].

Материалы и методы

Проведено обследование и лечение 100 больных (72 мужчин и 28 женщин) в возрасте от 38 до 90 лет (средний возраст 65 ± 10), поступивших в стационар с направительным диагнозом РМП. Дополнительно к общепринятым методам обследования при РМП выполнен иммуноферментный анализ крови на наличие иммуноглобулинов (Ig)G, M к вирусу простого герпеса (ВПГ) 1 и 2-го типов, ЦМВ, ВЭБ. Ткань опухоли и моча взяты на ПЦР-диагностику наличия ВПГ 1 и 2-го типов, вируса папилломы человека (ВПЧ) высокого онкогенного риска, ЦМВ, ВЭБ. Была произведена оценка воспалительной инфильтрации в опухолевой ткани и подлежащей строме у 71 из 100 больных. Полуколичественно от 0 до 3 баллов (отсутствие, слабая, умеренная и выраженная степень) оценивались следующие признаки.

Лимфоцитарно-плазмочитарный инфильтрат:

- а) в опухоли;
- б) рассеянный в подлежащей строме;
- в) периваскулярная инфильтрация;
- г) очаговая гиперплазия лимфоидной ткани в виде лимфоидных фолликулов.

Активность воспаления:

- а) степень лейкоцитарного инфильтрата;
- б) степень эозинофильной инфильтрации.

Цитопатические изменения:

- а) внутриклеточные включения (койлоцитоз);
- б) внутриядерные включения.

Применялся ROC-анализ (Receiver Operator Characteristic) для выявления показателей уровня противовирусных антител в качестве прогностического фактора. Для этого вычисляли параметр – площадь под кривой (AUC) для определения качества модели. Качество модели в зависимости от AUC:

- 0,9–1,0 – отличное;
- 0,8–0,9 – очень хорошее;
- 0,7–0,8 – хорошее;
- 0,6–0,7 – среднее;
- до 0,6 – неудовлетворительное.

Результаты

У пациентов с рецидивным характером опухоли имело место повышение уровня анти-ЦМВ IgG ($616,5\pm 501,46$ vs $339,06\pm 306,61$; $p=0,0017$) и анти-ВЭБ IgG-EBNA ($254,99\pm 222,23$ vs $143,54\pm 169,89$; $p=0,0118$). Для прогноза рецидива опухолевого роста на основании показателя анти-ЦМВ IgG получена модель **очень хорошего качества**, выявлена точка cut-off = **670 ед/мл**, т.е. прогностическое значение показателя, разделяющее больных с рецидивным характером опухоли от первичного поражения мочевого пузыря (рис. 1). Для больных со стадией процесса T1 точка разбиения также составила 670 ед/мл. Относительный риск (ОР)=2,96, 95% доверительный интервал (ДИ) 1,41–6,23.

Подобная модель **хорошего качества** получена и для уровня анти-ВЭБ Ig-EBNA, точка cut-off составила **157 ед/мл** (рис. 2).

Если рассматривать прогностические показатели полифокального поражения мочевого пузыря у пациентов с немышечно-инвазивным РМП на основании уровня противовирусных антител, то для показателя анти-ВЭБ IgG-EBNA была получена модель среднего качества. Выявлена точка cut-off = **350 ед/мл**, т.е. прогностическое значение показателя, разделяющее больных с единичной опухолью и полифокальным поражением мочевого пузыря (рис. 3).

Рис. 1. ROC-анализ прогноза рецидивного характера опухоли на основании показателя уровня анти-ЦМВ IgG.

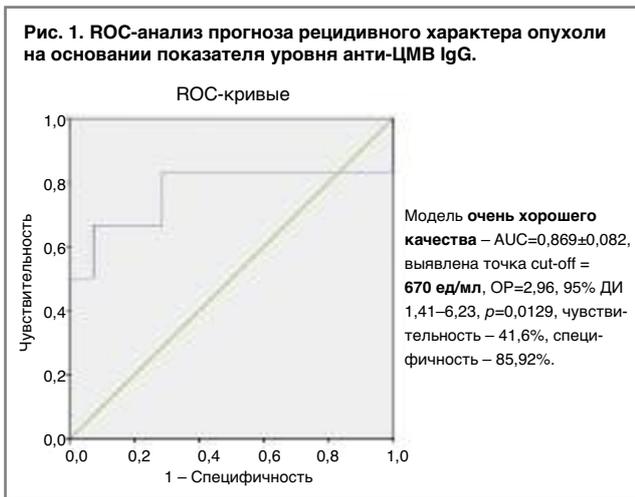


Рис. 2. ROC-анализ прогноза рецидивного характера опухоли на основании показателя уровня анти-ВЭБ Ig-EBNA.

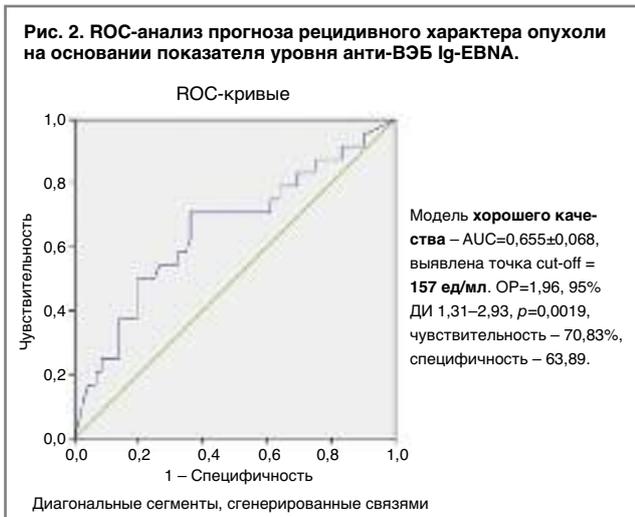


Рис. 3. ROC-анализ прогноза полифокальности поражения мочевого пузыря на основании показателя уровня анти-ВЭБ Ig-EBNA.

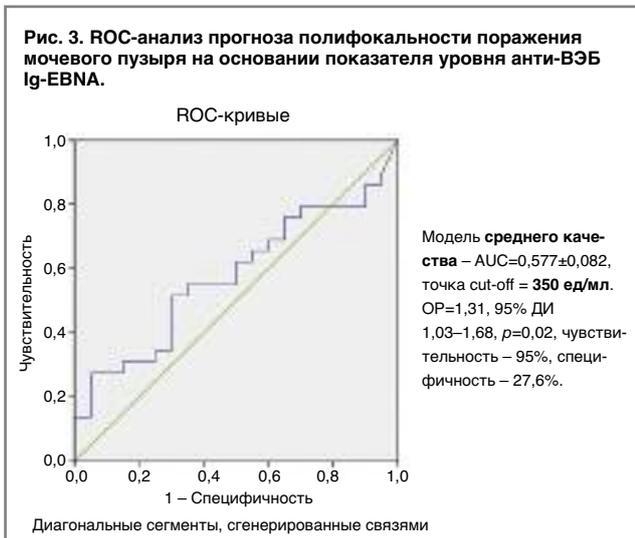


Рис. 4. ROC-анализ прогноза полифокальности поражения мочевого пузыря на основании показателя уровня анти-ЦМВ IgG.

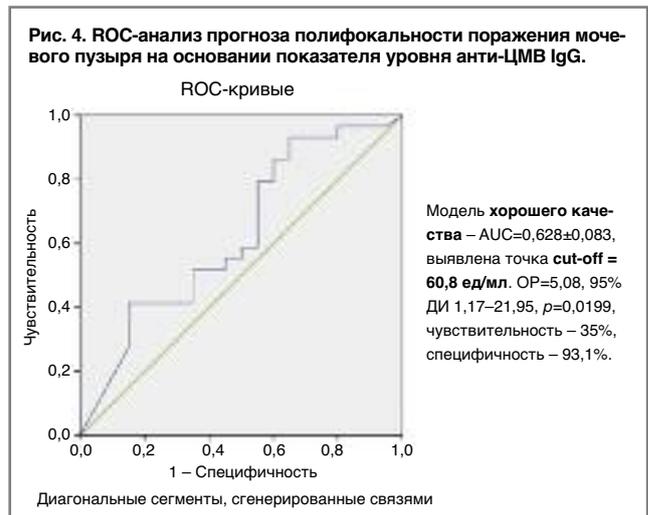
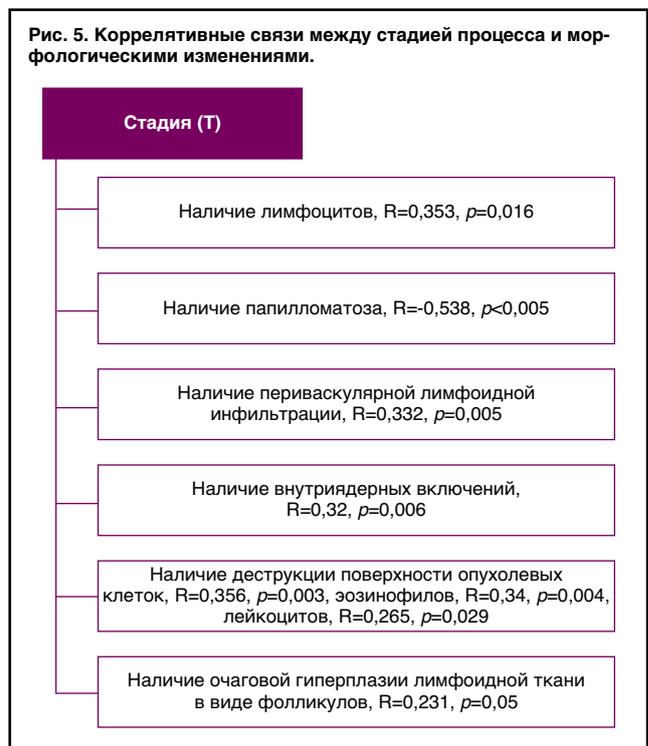


Рис. 5. Коррелятивные связи между стадией процесса и морфологическими изменениями.



Для показателя уровня анти-ЦМВ IgG у этой категории больных была также получена модель хорошего качества, точка **cut-off** составила **60,8 ед/мл** (рис. 4).

Учитывая наличие коррелятивных связей между морфологическими изменениями (рис. 5, 6), в частности лимфоидно-плазмодитарного звена, цитопатическими изменениями и стадией процесса, а также степенью анаплазии, мы попытались найти точки разбиения уровня противовирусных антител и морфологических изменений как показателя неблагоприятного течения опухолевого процесса. Суммируя сводные данные рис. 5, можно сказать, что, чем более выражены цитопатические изменения (наличие внутри-

ядерных включений) и изменения лимфоцитарно-плазмодитарного звена, тем выше стадия процесса. Что касается степени анаплазии (см. рис. 6), то здесь прослеживается та же тенденция: чем выше степень анаплазии, тем более выражены изменения лимфоцитарно-плазмодитарного звена. Наличие папилломатоза свидетельствует, наоборот, о более благоприятном течении опухолевого процесса. Кроме того, нами получены коррелятивные связи между уровнем противовирусных антител, наличием вирусов в опухоли и морфологическими изменениями. В связи с этим мы попытались найти определенный уровень антител, при котором возникают те или иные морфологические изменения. Это, в свою очередь, позволит спрогнозировать течение опухолевого процесса, тем более что иммуноферментное исследование противовирусных антител может быть выполнено в любой лаборатории.

Для прогнозирования наличия лимфоцитов в опухоли (рис. 7) и периваскулярной лимфоидной инфильтрации (рис. 8) на основании показателя анти-ВЭБ IgG-EBNA получена модель хорошего качества, выявлена точка **cut-off = 61,2 ед/мл** для обоих показателей. Следует отметить, что специфичность данных для показателя наличия лимфоцитов в опухоли крайне низка. Таким образом, повышение

Рис. 6. Коррелятивные связи между степенью анаплазии и морфологическими изменениями.

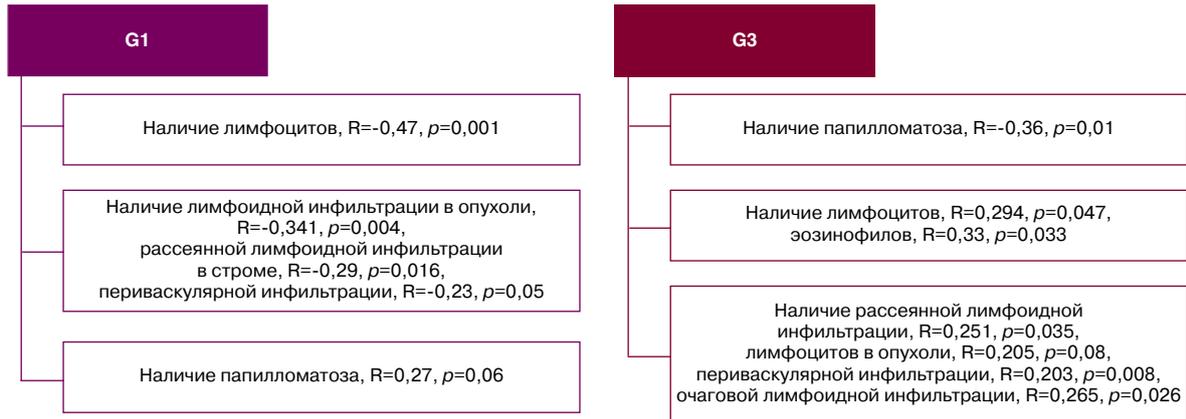


Рис. 7. ROC-анализ прогноза наличия лимфоцитов в опухоли на основании показателя уровня анти-ВЭБ Ig-EBNA.

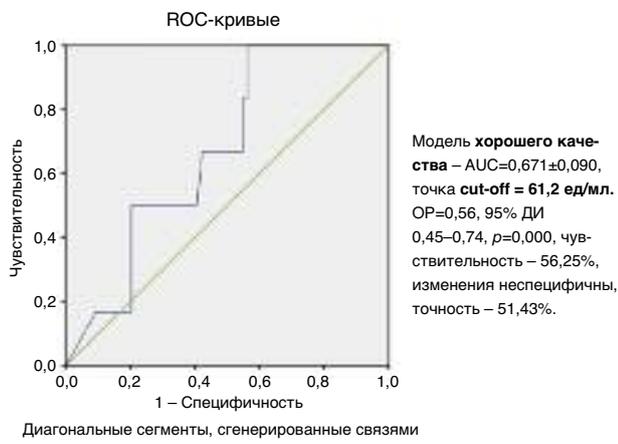


Рис. 9. ROC-анализ прогноза наличия койлоцитоза на основании показателя уровня анти-ВПГ IgG.

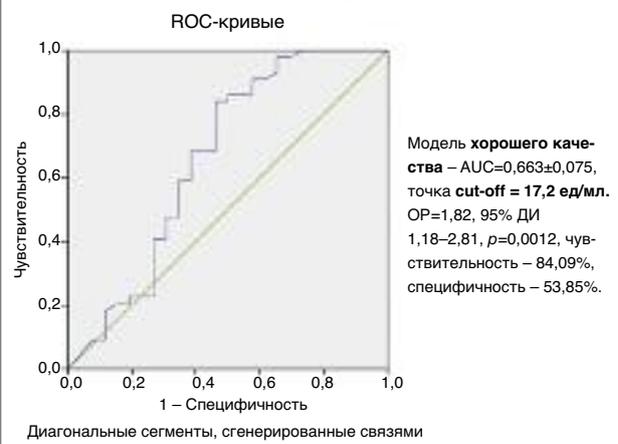
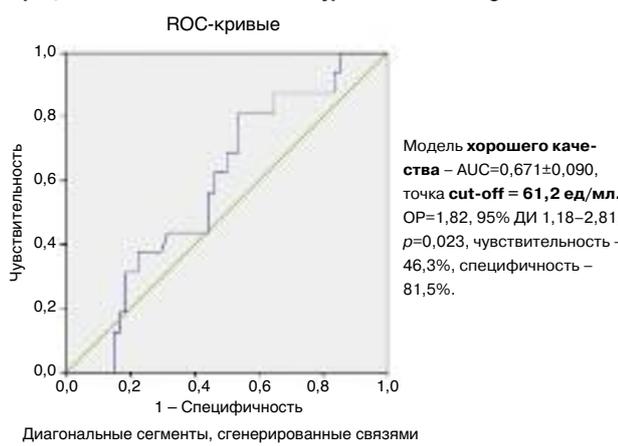


Рис. 8. ROC-анализ прогноза наличия периваскулярной инфильтрации на основании показателя уровня анти-ВЭБ Ig-EBNA.



уровня анти-ВЭБ IgG-EBNA > 61,2 ед/мл свидетельствует о появлении у пациентов, страдающих РМП, как периваскулярной инфильтрации, так и лимфоцитов в опухоли.

Койлоцитоз как проявление ВПЧ-инфекции был зафиксирован у 44 (62,0%) из 71 пациента. Были выявлены умеренные коррелятивные связи между наличием койлоцитоза и уровнем анти-ВПГ IgG ($R=0,266, p=0,026$). Для прогноза наличия койлоцитоза на основании показателя уровня анти-ВПГ IgG получена модель **хорошего качества**, выявлена точка **cut-off = 17,2 ед/мл** (рис. 9). Вполне возмож-

но, что именно ВПГ выступают в качестве кофактора ВПЧ-инфекции.

Деструктивные изменения в опухоли относятся к вторичным изменениям при атипичном росте. Учитывая высокую химическую агрессивность окружающей среды при опухолях мочевого пузыря, деструктивно-некротические процессы имеют важное прогностическое значение. Данный фактор в сочетании с различной степенью инвазии влияет как на особенности хирургического вмешательства, так и на скорость развития метастатического роста. Эрозирование и изъязвление как опухолевой поверхности, так и окружающих тканей мочевого пузыря сопровождается наряду с воспалительными изменениями выраженным полнокровием и очаговым ангиоматозом, что в данном случае является еще более провокационным в плане ускорения метастатического роста [13]. Наличие деструктивных изменений клеток коррелирует со стадией заболевания, поэтому на основании показателя анти-ВЭБ IgG-EBNA для прогноза наличия деструкции поверхности опухолевых клеток была получена модель **очень хорошего качества**, выявлена точка **cut-off = 180 ед/мл**. Таким образом, можно предполагать прогрессию опухолевого роста при повышении уровня анти-ВЭБ IgG-EBNA > 180 ед/мл (рис. 10).

Наличие папилломатоза как такового свидетельствует о начальной стадии опухолевого роста и более благоприятном течении опухолевого процесса, что не противоречит данным литературы [14, 15]. Согласно теории опухолевого роста поля канцеризации – феномен, свойственный, скорее всего, только эпителиальным опухолям, обусловленный защитной барьерной функцией эпителиальных клеток.

Рис. 10. ROC-анализ прогноза наличия деструкции поверхности опухолевых клеток на основании показателя уровня анти-ВЭБ Ig-EBNA.

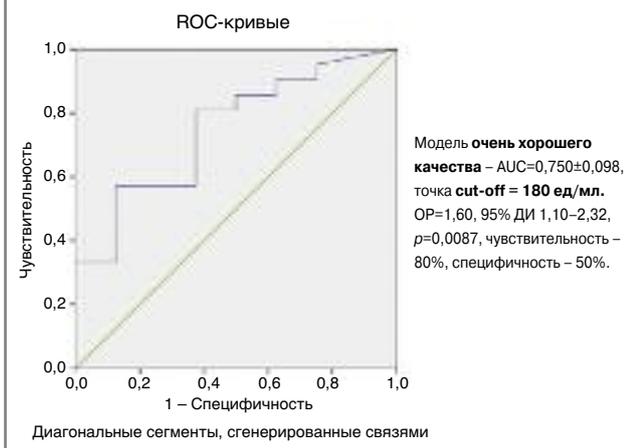


Рис. 11. ROC-анализ прогноза наличия папилломатоза на основании показателя уровня анти-ЦМВ IgG.

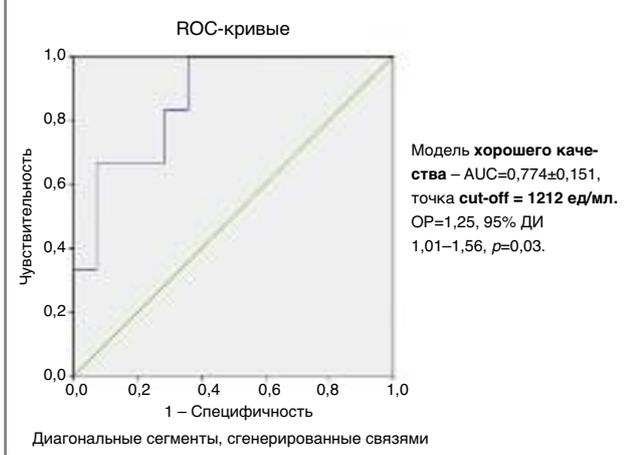


Рис. 12. Фрагмент уротелиальной карциномы: участок щупальцеобразной инвазии, в прилежащей строме выраженный воспалительный инфильтрат. Ув. 44.

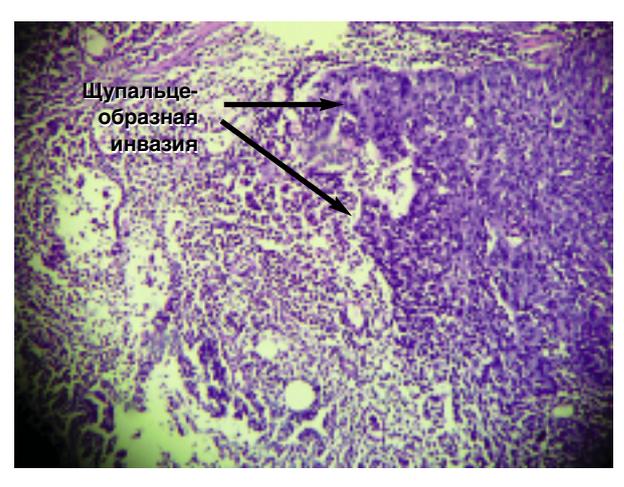
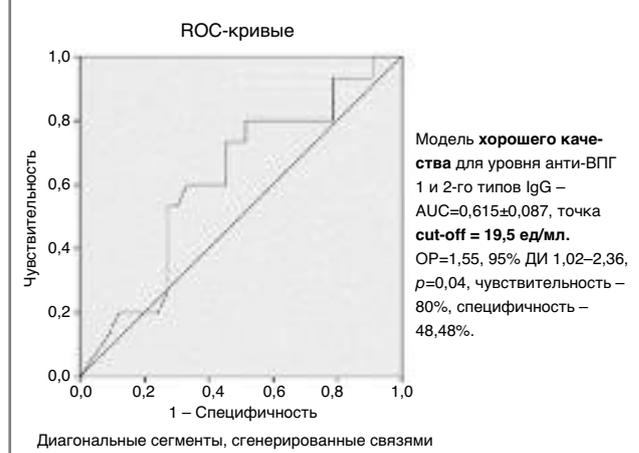


Рис. 13. ROC-анализ прогноза наличия каплевидного типа инвазии на основании показателя уровня анти-ВПГ 1 и 2-го типов IgG.

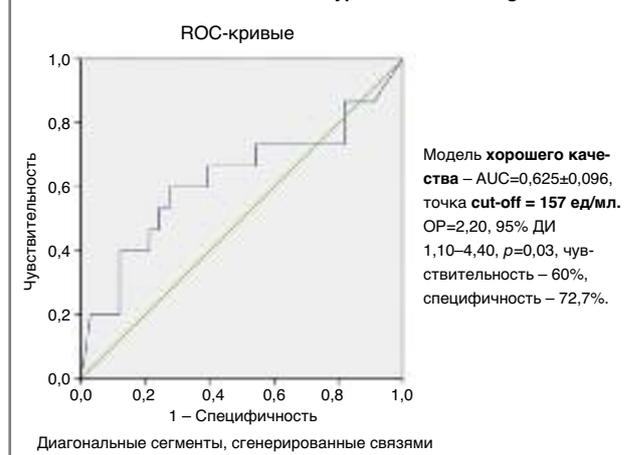


Осуществление защитной функции предполагает воздействие на пласт эпителиальных клеток экологически вредных, в том числе канцерогенных веществ. В результате образуются протяженные районы, содержащие клетки с генетически измененным наследственным аппаратом. Способность эпителиальных клеток к самообновлению приводит к аномальной пролиферации, возникновению гиперпластических, а затем и диспластических процессов. Эти процессы в сочетании с генетическими повреждениями приводят к трансформации клеток и появлению злокачественного клона [6]. По нашим данным, папилломатоз не был ассоциирован с высокой стадией процесса, степенью анаплазии, а также не выявлено ассоциации папилломатоза с иммунологическими и морфологическими признаками герпес-вирусных инфекций (ЦМВ и ВЭБ). На основании показателя анти-ЦМВ IgG с целью прогнозирования наличия папилломатоза нами получена модель хорошего качества, выявлена точка **cut-off = 1212 ед/мл** (рис. 11).

Если рассматривать прогностические точки (точки разбивания) уровня противовирусных антител у больных немусечно-инвазивным РМП, то, несмотря на то что не все данные были статистически достоверными, мы получили модели хорошего и отличного качества с высоким ДИ. Отсутствие статистической достоверности в данном случае связано с небольшим числом больных. Сводные данные представлены в таблице.

Для каплевидного, щупальцеобразного (рис. 12) вида инвазии характерны обратные коррелятивные связи со степенью дифференцировки опухоли (R=-0,215, p=0,051), прямые – с наличием папилломатоза (R=0,310, p=0,006).

Рис. 14. ROC-анализ прогноза наличия каплевидного типа инвазии на основании показателя уровня анти-ВЭБ IgG-EBNA.



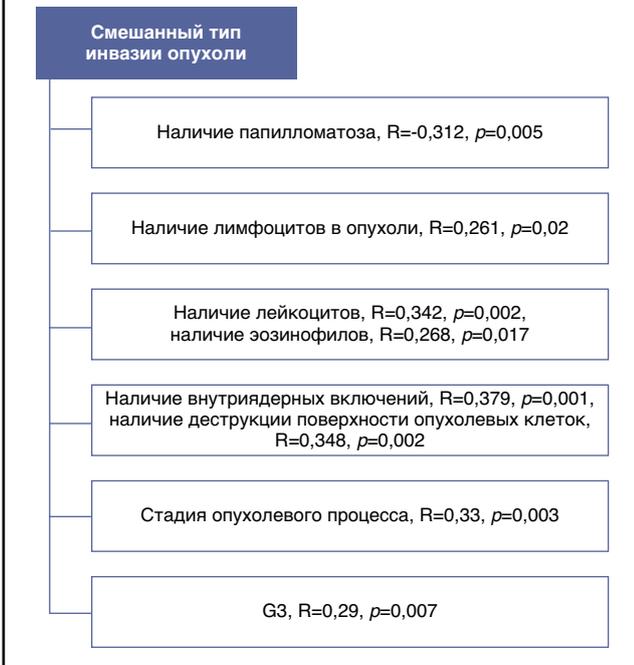
С целью прогнозирования наличия каплевидного типа инвазии опухолевого роста на основании уровня анти-ВПГ 1 и 2-го типов IgG мы получили модель **хорошего качества**. Выявлена точка **cut-off = 19,5 ед/мл** (рис. 13).

С целью оценки каплевидного типа инвазии на основании показателя анти-ВЭБ IgG-EBNA получена модель **хорошего качества**, выявлена точка **cut-off = 157 ед/мл** (рис. 14).

Коррелятивные связи смешанного вида инвазии представлены на рис. 15.

Соотношение морфологических изменений с уровнем противовирусных антител у больных немышечно-инвазивным РМП	
Морфологические изменения	Показатели уровня противовирусных антител
Наличие периваскулярной лимфоидной инфильтрации	Анти-ЦМВ IgG: выявлена точка cut-off = 400 ед/мл . ОР=1,09, 95% ДИ 0,67–1,76, $p=0,7$, чувствительность – 61,1%, специфичность – 43,7%
Наличие лимфоцитов в опухоли	Анти-ВЭБ Ig-EBNA: выявлена точка cut-off = 275 ед/мл . ОР=1,56, 95% ДИ 0,69–3,51, $p=0,186$, чувствительность – 78,13%, специфичность – 50%
Наличие очаговой гиперплазии лимфоцитов, в том числе в виде фолликулов	Анти-ВЭБ IgG-VCA: выявлена точка cut-off = 583 ед/мл . ОР=1,20, 95% ДИ 0,89–1,62, $p=0,21$, чувствительность – 78,95%, специфичность – 34,38%
Наличие койлоцитоза	Анти-ВЭБ IgG-VCA: выявлена точка cut-off = 256 ед/мл . ОР=1,20, 95% ДИ 0,89–1,62, $p=0,25$, чувствительность – 52,27%, специфичность 61,54%
	Анти-ВЭБ IgG-EBNA: выявлена точка cut-off = 254,5 ед/мл . ОР=1,82, 95% ДИ 1,18–2,81, $p=0,39$, чувствительность – 74,7%, специфичность – 37,5%
Деструкция поверхности клеток опухоли	Анти-ЦМВ IgG: выявлена точка cut-off = 670 ед/мл
Наличие папилломатоза	Анти-ВЭБ Ig-ЕА: выявлена точка cut-off = 10,0 ед/мл . ОР=1,18, 95% ДИ 0,17–8,28, $p=0,0338$, чувствительность – 76,47%, специфичность – 61,9%
Наличие внутриядерных включений	Анти-ВЭБ IgG-EBNA: выявлена точка cut-off = 180 ед/мл . ОР=1,29, 95% ДИ 0,91–1,83, $p=0,15$, чувствительность – 73,5%, специфичность – 42,86%
	Анти-ЦМВ IgG: выявлена точка cut-off = 400 ед/мл . ОР 1,09, $p=0,7$, чувствительность – 61,1%, специфичность – 43,75% и ОР 1,29, $p=0,68$

Рис. 15. Коррелятивные связи между смешанным типом инвазии опухоли и морфологическими изменениями, стадией процесса и степенью дифференцировки опухоли.

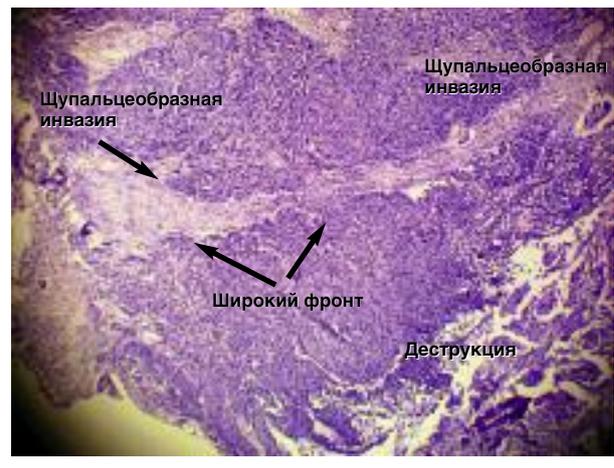


Как видно из рис. 15, смешанный тип инвазии (рис. 16) также характеризуется усилением лимфоидно-плазмочитарной инфильтрации и цитопатических изменений, а также отсутствием папилломатоза.

Заключение

По всей видимости, ВЭБ и ЦМВ воздействуют на TGF- β , Wnt, Notch, p53, FGFR3, возможно, и в стволовых клетках мочевого пузыря, изменяя их дифференцировку и снижая выживаемость пациентов. В таком случае становится понятна точка зрения M.Gulley [11], который предлагает использование терапии, направленной на разрушение опухоль-ассоциированных генных путей человека либо деструкцию инфицированных клеток через индукцию литических ВЭБ-генов. Учитывая гиперэкспрессию PD-L1 и PD-L2 ВЭБ-инфицированными опухолевыми клетками, пациентам, возможно, показано назначение препаратов анти-PD-L1, которые находятся в стадии разработки. Однако есть первые результаты, которые свидетельствуют об

Рис. 16. Фрагмент уротелиальной карциномы: множественные участки инвазивного роста смешанного типа – щупальцеобразная инвазия, инвазия «широким фронтом»; в подлежащей строме и на поверхности выраженная деструкция и воспаление. Ув. 44.



эффективности лечения РМП у 43% больных (PD-L1-положительных) [16].

По нашим данным, напряженность лимфоцитарно-плазмочитарного звена и цитопатических изменений как в опухолевой ткани, так и в строме является фактором неблагоприятного прогноза течения РМП и, по всей видимости, наличия у этой категории больных вирус-ассоциированного опухолевого процесса. Такого же мнения придерживаются M.Fukayama и соавт. в отношении ВЭБ-положительного рака желудка [17]. Данные изменения коррелируют со стадией процесса, степенью анаплазии и уровнем противовирусных антител, наличием вирусов в опухолевой ткани, рецидивным характером опухоли. Нами установлены те уровни противогерпетических антител, при которых только появляются эти морфологические изменения. Возрастание уровня противовирусных антител и наличие указанных морфологических изменений могут служить факторами неблагоприятного прогноза опухолевого роста, а также указывать на необходимость проведения противовирусной терапии в послеоперационном периоде, поскольку она будет в данном случае являться **этиологически и патогенетически** оправданной.

На наш взгляд, необходимо проводить исследование уровня противогерпетических антител острой фазы и ПЦР-диагностику наличия вирусных инфекций у пациен-

тов молодого возраста, страдающих РМП, с последующим проведением противовирусной терапии согласно протоколам лечения острых герпес-вирусных инфекций (ВПГ 1 и 2-го типов, ВЭБ, ЦМВ). Это позволит снизить количество рецидивов и перехода опухоли в инвазивный процесс. Кроме того, пациентам с изначально высокими уровнями противовирусных антител, наличием морфологических признаков вирусного поражения мочевого пузыря, при агрессивном характере опухолевого роста целесообразно выполнять иммуногистохимическое исследование на наличие экспрессии PD-L1 с последующей терапией иммунопрепаратами анти-PD-L1, а также проведение противовирусной терапии по показаниям. Это позволит увеличить выживаемость данной категории больных. В послеоперационном периоде пациентам необходимо наблюдение как онколога, так и вирусолога.

Выводы

- Выявленные точки cut-off = 670 ед/мл для анти-ЦМВ IgG и 157 ед/мл – для анти-ВЭБ Ig-EBNA ($p < 0,05$) позволяют спрогнозировать с высокой степенью вероятности возможность рецидивирования опухоли мочевого пузыря.
- Множественность поражения мочевого пузыря у больных **немышечно-инвазивным** уротелиальным раком можно предполагать при уровне анти-ВЭБ IgG-EBNA **>350 ед/мл** ($p < 0,05$), для анти-ЦМВ IgG – при более **60,8 ед/мл** ($p < 0,05$).
- При уровне анти-ВЭБ IgG-EBNA **>61,2 ед/мл** ($p < 0,05$) можно спрогнозировать наличие лимфоцитов в опухоли и периваскулярной лимфоидной инфильтрации.
- При уровне анти-ВПГ IgG **>17,2 ед/мл** ($p < 0,05$) определяется наличие койлоцитоза.
- Деструктивные изменения опухолевой клетки имеют место при уровне показателя анти-ВЭБ IgG-EBNA **>180 ед/мл** ($p < 0,05$).
- Папилломатоз определяется при уровне анти-ЦМВ IgG **>1212 ед/мл** ($p < 0,05$).
- Для прогноза степени наличия каплевидного типа инвазии опухолевого роста выявлена точка cut-off для анти-ВПГ 1 и 2-го типов IgG **>19,5 ед/мл** ($p < 0,05$), для анти-ВЭБ IgG-EBNA **>157 ед/мл** ($p < 0,05$).

Литература/References

1. Клиническая онкоурология. Под ред. Б.П.Матвеева. М.: Вердана, 2003; с. 195–407. / Klinicheskaia onkourologiia. Pod red. B.P.Matveeva. M.: Verdana, 2003; s. 195–407. [in Russian]

2. Harald zur Hausen. Infections causing human cancer. Wiley – VCH Verlag GmbH and Co. KGa, Weinheim, 2006; p. 517.
3. Terao S, Shirakawa T, Goda K et al. Recombinant inter; eukin-2 enhanced the antitumor effect of ADV/RSV-HSV-tk/ACV therapy in a murine bladder cancer model. *Anticancer Res* 2005; 25 (4): 2757–60.
4. Sharma P, Callahan MK, Bono P et al. Nivolumab monotherapy in recurrent metastatic urothelial carcinoma (CheckMate 032): a multicentre, open-label, two-stage, multi-arm, phase 1/2 trial.
5. He S, Nakada D, Morrison SJ. Mechanisms of stem cell self-renewal. *Annu Rev Cell Dev Biol* 2009; 25: 377–406. DOI: 10.1146/annurev.cellbio.042308.113248.
6. Немцова М.В., Кушлинский Н.Е. Молекулярный патогенез рака мочевого пузыря. *Альманах клин. медицины*. 2015; 41: 79–88. / Nemtsova M.V., Kushlinskii N.E. Molekularnyi patogenez raka mochevogo puzyria. *Al'manakh klin. meditsiny*. 2015; 41: 79–88. [in Russian]
7. Melnick M, Jaskoll T. CMV-induced embryonic mouse organ of Corti dysplasia: network architecture of dysfunctional lateral inhibition. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol* 2015; 103 (7): 573–82.
8. Michelson S, Alcami J, Kim SJ et al. Human cytomegalovirus infection induces transcription and secretion of transforming growth factor beta 1. *J Virol* 1994; 68: 5730–7.
9. Kwon YJ, Kim DJ, Kim JH et al. Human cytomegalovirus (HCMV) infection in osteosarcoma cell line suppresses GM-CSF production by induction of TGF-beta. *Microbiol Immunol* 2004; 48: 195–9.
10. Wan XX, Yi H, Qu JQ et al. Integrated analysis of the differential cellular and EBV miRNA expression profiles in microdissected nasopharyngeal carcinoma and non-cancerous nasopharyngeal tissues. *Oncol Rep* 2015; 34 (5): 2585–601.
11. Gullely ML. Genomic assays for Epstein-Barr virus-positive gastric adenocarcinoma. *Exp Mol Med* 2015; 47: e134.
12. Liang Q, Yao X, Tang S et al. Integrative identification of Epstein-Barr virus-associated mutations and epigenetic alterations in gastric cancer. *Gastroenterology* 2014; 147 (6): 1350–62.
13. Андреева Ю.Ю., Данилова Н.В., Завалишина Л.Э. и др. Опухоли мочевого пузыря. Морфологическая диагностика и генетика. Руководство для врачей. Под ред. Ю.Ю.Андреевой, Г.А.Франка. М.: РМАПО, 2011. / Andreeva Ju.Ju., Danilova N.V., Zavalishina L.E. i dr. Opukholi mochevogo puzyria. Morfologicheskaia diagnostika i genetika. Rukovodstvo dlia vrachei. Pod red. Ju.Ju.Andreevoi, G.A.Franka. M.: RMAPO, 2011. [in Russian]
14. Epstein JI, Reuter VE, Amin MB. Biopsy interpretation of the bladder. 2-nd Ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2004; p. 271.
15. Chow N, Cairns P, Eisenberger CF et al. Papillary urothelial hyperplasia is a clonal precursor to papillary transitional cell bladder cancer. *Int J Cancer* 2000; 89: 514.
16. Powles T et al. Inhibition of PD-L1 by MPDL3280A leads to clinical activity in pts with metastatic urothelial bladder cancer (UBC). *ASCO Annual Meeting* 2014.
17. Fukayama M, Hino R, Uozaki H. Epstein-Barr virus and gastric carcinoma: virus-host interactions leading to carcinoma. *Cancer Sci* 2008; 99 (9): 1726–33.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

- Косова Инга Владимировна – канд. мед. наук, врач-уролог урологического отделения ГБУЗ ГКБ №68. E-mail: kosovainga@mail.ru
 Лоран Олег Борисович – акад. РАН, д-р мед. наук, проф. каф. урологии и хирургической андрологии ФГБОУ ДПО РМАНПО. E-mail: oleg_loran@gmail.com
 Синякова Любовь Александровна – д-р мед. наук, проф. каф. урологии и хирургической андрологии ФГБОУ ДПО РМАНПО. E-mail: l.a.sinyakova@mail.ru
 Гундорова Людмила Викторовна – д-р мед. наук, зав. патологоанатомическим отделением ГБУЗ ГКБ №68. E-mail: ludovik-213@mail.ru
 Косов Владимир Алексеевич – врач уролог-онколог, вед. специалист ГУ КРОД. E-mail: zinaidakosova@yandex.ru
 Погодина Ирина Евгеньевна – канд. мед. наук, врач-патоморфолог патологоанатомического отделения БУЗ ВО ВОКБ №2. E-mail: utk-irina@yandex.ru
 Колбасов Дмитрий Николаевич – канд. мед. наук, врач-уролог, зав. урологическим отделением ГБУЗ ГКБ №68. E-mail: urology68@rambler.ru

Простат-специфический антиген как маркер заболеваний предстательной железы и мишень для лекарственных препаратов (обзор литературы)

Н.Д.Ахвледяни[✉], С.Н.Алленов, И.П.Матюхов

ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М.Сеченова» Минздрава России. 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

[✉]nikandro@mail.ru

Простат-специфический антиген (ПСА) не только является параметром диагностики заболеваний предстательной железы (ПЖ), но и предоставляет возможность влияния на течение таких заболеваний, как доброкачественная гиперплазия ПЖ и синдром хронической тазовой боли при регулировании его активности. Функция ПСА в организме не ограничена его основной биологической ролью – снижением коагуляционных свойств спермы, ПСА вовлечен в различные каскады реакций, в том числе патологические. Препарат Афалаза, содержащий аффинно очищенные антитела к ПСА и эндотелиальной NO-синтазе в релиз-активной форме, модулирует активность ПСА и эндотелиальной NO-синтазы, оказывая антипролиферативное, противоотечное, противовоспалительное и эндотелиопротективное действие, обеспечивая улучшение показателей уродинамики и качества жизни у пациентов с доброкачественной гиперплазией ПЖ и синдромом хронической тазовой боли.

Ключевые слова: простат-специфический антиген, Афалаза, аффинно очищенные антитела к простат-специфическому антигену в релиз-активной форме, аффинно очищенные антитела к эндотелиальной NO-синтазе в релиз-активной форме.

Для цитирования: Ахвледяни Н.Д., Алленов С.Н., Матюхов И.П. Простат-специфический антиген как маркер заболеваний предстательной железы и мишень для лекарственных препаратов (обзор литературы). Consilium Medicum. 2017; 19 (7): 35–40. DOI: 10.26442/2075-1753_19.7.35-40

Review

Prostate-specific antigen as a marker for prostate diseases and a target for drug therapy (literature review)

N.D.Akhvlediani[✉], S.N.Allenov, I.P.Matyukhov

I.M.Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation. 119991, Russian Federation, Moscow, ul. Trubetskaia, d. 8, str. 2

[✉]nikandro@mail.ru

Abstract

Prostate-specific antigen (PSA) not only is the factor of prostate diseases diagnosis but regulation of its activity also influences the state of such diseases as benign prostatic hypertrophy (BPH) and chronic pelvic pain syndrome (CPPS). Functions of PSA are not limited by its key biological role – decrease in the semen rheological properties, PSA is involved in various cascade reactions including pathological ones. The medication Afalaza containing affinity purified antibodies to PSA and endothelial NO-synthase (eNOS) in released-active forms modulates PSA and eNOS activity providing antiproliferative, anti-inflammatory and endothelium-protective effects that result in the improvement of urodynamic parameters and increase of life quality of patients with BPH and CPPS.

Key words: prostate-specific antigen, Afalaza, affinity purified antibodies to prostate-specific antigen in released-active forms, affinity purified antibodies to endothelial NO-synthase in released-active forms.

For citation: Akhvlediani N.D., Allenov S.N., Matyukhov I.P. Prostate-specific antigen as a marker for prostate diseases and a target for drug therapy (literature review). Consilium Medicum. 2017; 19 (7): 35–40. DOI: 10.26442/2075-1753_19.7.35-40

Заболевания предстательной железы (ПЖ) являются наиболее распространенными заболеваниями у мужчин, причем с возрастом риск их развития существенно увеличивается [1]. У мужчин пожилого возраста широкое распространение получила доброкачественная гиперплазия ПЖ (ДГПЖ) – заболевание, которое диагностируется уже у мужчин старше 40 лет и прогрессирует с возрастом. Так, в возрасте старше 60 лет им страдают 50% мужчин, в возрастной группе старше 80 лет данное заболевание развивается практически у каждого мужчины [2, 3]. При постановке диагноза ДГПЖ прибегают к использованию современных методов исследования с минимальной инвазивностью и высокой точностью. Одним из таких исследований является определение уровня простат-специфического антигена (ПСА) в сыворотке крови. Данный показатель рассматривается в качестве наиболее ценного маркера, повышение которого отмечается при аденоме, раке ПЖ [4] и простатите [5].

ПСА является гликопротеидом с молекулярной массой 28,4 кДа [6], состоящим из 237 аминокислотных остатков

[7] и содержащим 5 внутримолекулярных дисульфидных связей и боковую N-спиральную углеводную цепь. По биохимическим свойствам ПСА является сериновой протеазой [8] и относится к семейству калликреинов, имеющих в составе 12 трипсиноподобных и 3 хемотрипсиноподобных сериновых протеаз [9, 10]. ПСА также известен как калликреин-пептидаза 3-го типа. Семейство генов, кодирующих калликреиноподобные сериновые протеазы, включает 15 структурно гомологичных генов, локализованных на хромосоме 19q13.4. Калликреины синтезируются преимущественно в тканях, имеющих экзокринную функцию, к которым относится в том числе и эндотелий. Причем они секретируются в виде предшественника прекалликреина, который при активации подвергается протеолитическому отщеплению N-концевой группы по аргининовому или лизинovому аминокислотному остатку [11].

ПСА синтезируется прежде всего железистым эпителием акцинусов и протоков ПЖ, откуда через протоки поступает в семенную жидкость [12], где его концентрация составляет около 0,5–2 г/л [13]. В физиологических условиях



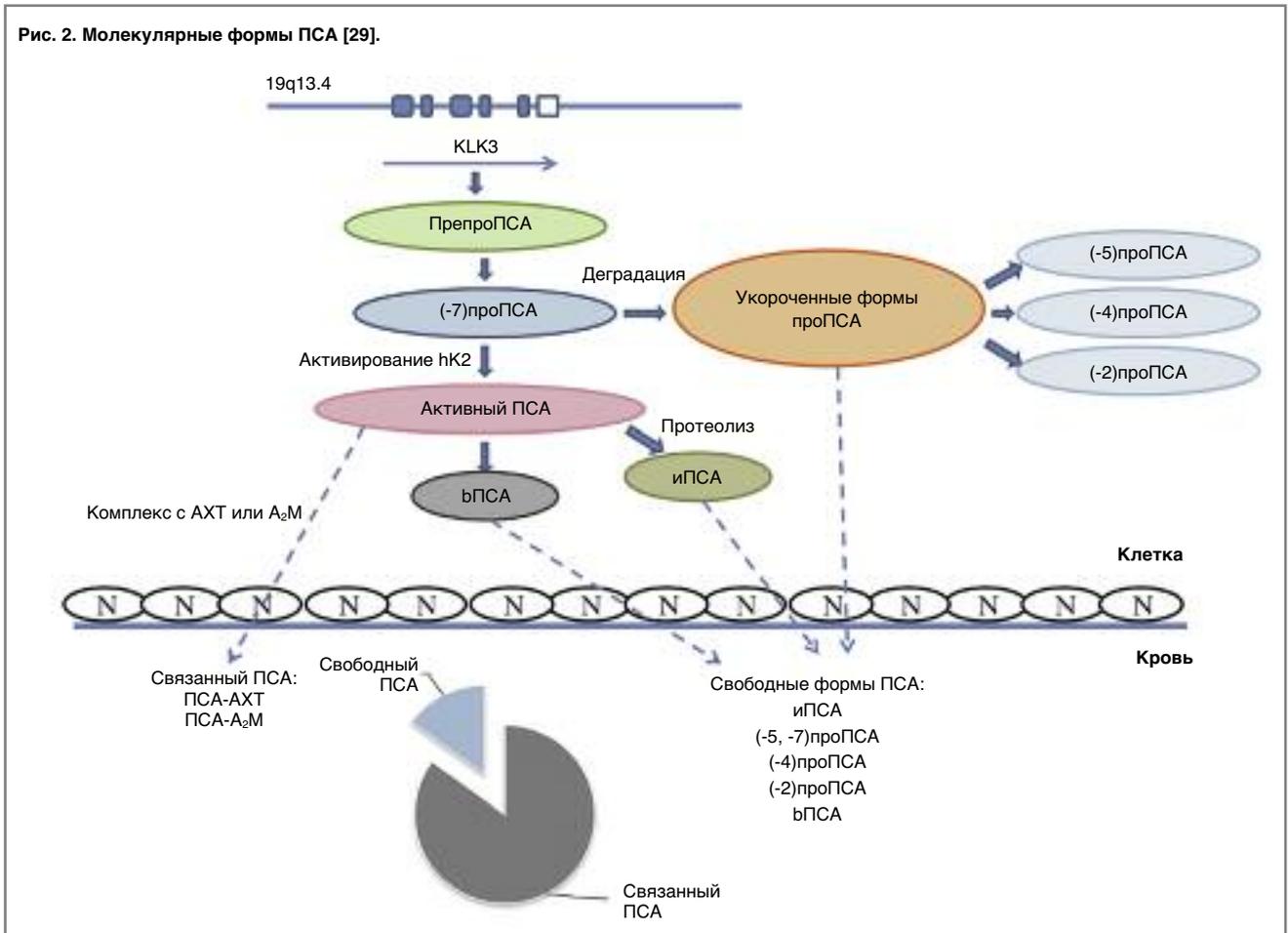
базальная мембрана эпителиальных клеток ПЖ, выполняя барьерную функцию, препятствует проникновению ПСА в кровяное русло [14], поэтому в норме в сыворотке крови ПСА содержится в концентрации менее 4 нг/мл [15]. Необходимо отметить, что уровень ПСА может различаться в зависимости от расы и этнической принадлежности, возраста, индекса массы тела. Так, у лиц негроидной расы уровень ПСА характеризуется более высокими значениями и высокой изменчивостью, чем у лиц с белым цветом кожи [16], что может отражаться на более высоком распространении ДГПЖ в данной группе. На фоне ожирения отмечается снижение уровня ПСА, что, по всей видимости, обусловлено влиянием эстрогенов [17]. При этом не показано, что повышение индекса массы тела, уровня холестерина, триглицеридов, сахара в крови натощак оказывает влияние на уровень ПСА в сыворотке крови [18].

В условиях патологии наблюдается повреждение мембран клеток, ПСА в значительных количествах поступает в

системный кровоток и его концентрация в сыворотке крови значительно увеличивается [19]. Причем ПСА может повышаться вследствие разрушения железистого эпителия и деструкции базальных клеток, что наблюдается при воспалении. Отмечено, что острое и хроническое активное воспаление вызывает повышение уровня общего ПСА, а неактивный воспалительный процесс в ПЖ не приводит к увеличению данного параметра в сыворотке крови. Также уровень ПСА может возрастать при повреждении базальных клеток, которое сопровождается разрушением базальной мембраны, что отмечается при раке ПЖ, или в случае механического давления гиперплазированной ткани на неизменную ткань ПЖ, что характерно для ДГПЖ, сочетания ДГПЖ с раком ПЖ или воспалительным процессом [20, 21].

Диагностическое значение может иметь уровень ПСА не только в сыворотке крови, но и в моче. Но на данный момент нет единой точки зрения о пороговых значениях концентрации общего ПСА в моче здоровых мужчин и мужчин, страдающих заболеваниями ПЖ. Несмотря на то что концентрация общего ПСА в моче при ДГПЖ, раке и других заболеваниях ПЖ значимо не различается, отмечено, что при ДГПЖ она несколько выше, чем при прочих заболеваниях. Принимая во внимание различие в сывороточном ПСА при раке ПЖ и ДГПЖ, в качестве диагностического параметра возможно использование соотношения сывороточного ПСА к мочевого [22].

ПСА синтезируется из препоПСА, состоящего из 261 аминокислоты, от которого отщепляется цепочка из 17 аминокислот и образуется проПСА, состоящий из 244 аминокислот, из которого под действием glandularного калликреина (hK2), обладающего высокой гомологией с ПСА и более высокой трипсиноподобной активностью, образуется активная форма ПСА, состоящая из 237 аминокислот.



кислот [23] (рис. 1). hK2 имеет пять межцепочных дисульфидных мостиков, один олигосахарид, сцепленный с аспарагином. Образование ПСА из проПСА происходит в норме при разрыве связи между аргинином в позиции 7 и изолейцином в позиции 8, при этом изолейцин становится конечной аминокислотой активного белка. Активация ПСА также может происходить под действием и других членов калликреинового семейства, например калликреинов hK15 и hK4. ПСА и hK2 поступают в высокой концентрации в простатическую жидкость, оттуда в семенную жидкость и в более низкой концентрации в кровь. В простатической жидкости обнаруживаются следующие формы ПСА: активная форма ПСА, benign ПСА (bПСА) и ПСА в комплексе с протеином белка С.

В крови ПСА может находиться в свободной форме или в связанном состоянии. Активная форма ПСА взаимодействует с ингибитором протеаз антихимотрипсином (АХТ) и в меньшей степени с α_2 -макроглобулином (A_2M). Необходимо отметить, что A_2M не инактивирует ПСА, хотя и блокирует его каталитический центр, препятствуя тем самым связыванию субстрата [24]. Комплекс ПСА-АХТ является самой реактивной формой ПСА в сыворотке крови, и на него приходится 60–90% всего связанного ПСА, комплекс ПСА- A_2M не определяется в сыворотке крови вследствие стерического экранирования эпитопов и составляет порядка 10–20% [25].

Фракция свободного ПСА в сыворотке крови представлена ферментативно неактивными молекулами, не способными связывать ингибиторы, и состоит из упомянутых проПСА, bПСА и интактных форм ПСА (иПСА); рис. 2. Необходимо упомянуть, что и в сыворотке крови, и в простатических тканях могут содержаться разные формы проПСА – укороченные (truncated), содержащие от 1 до 5 аминокислот в конечном белке вместо 7. Причем (-7) и (-5) формы активируются hK2 и могут быть определены при иммуноферментном анализе, в то время как (-4) и (-2) проПСА-формы не активируются hK2 и, соответственно, демонстрируют отличные биохимические свойства [26].

Формы свободного ПСА имеют диагностическое значение при заболеваниях ПЖ. Например, проПСА в большей степени концентрируется в тканях периферической зоны ПЖ и в большей степени обуславливает развитие рака ПЖ. bПСА и иПСА определяются прежде всего в переходной ткани ПЖ и коррелируют с развитием ДГПЖ [27, 28].

Регуляция продукции ПСА осуществляется прежде всего за счет андрогенов. При этом гормон связывается со специфическим рецептором, вызывает его диссоциацию и перенос активной части в ядро, где наблюдаются взаимодействие указанного комплекса с элементами, распознающими рецептор к андрогенам, и активация генов-мишеней. Хорошо изученным геном-мишенью является ген, кодирующий белок ПСА, – KLK3. Близкое к нему расположение генов KLK2 и KLK4 в сочетании с их первичной экспрессией в ПЖ подтверждает наличие в дополнение к андроген-зависимым элементам общих простат-специфических регуляторных факторов [30].

Кроме того, имеются данные, что глюкокортикоиды и прогестины регулируют экспрессию генов ПСА. Эстроген сам по себе не оказывает влияния на выработку ПСА, но может подавлять этот процесс, индуцированный андрогенами. Эти данные подтверждаются рядом исследований. Так, доказано, что в регуляторной области гена ПСА расположены три нуклеотидные последовательности – андроген-респонсивные элементы ARE (androgen response elements), обладающие сродством к комплексу AR-лиганд, которые отвечают за гормонзависимую транскрипцию гена ПСА, и в присутствии гормона запускается выработка ПСА [31]. Но к настоящему моменту имеются данные, говорящие об отсутствии прямой зависимости между уровнем стероидных гормонов и ПСА [32].

Биологическая роль ПСА в семенной жидкости состоит в расщеплении за счет своей протеолитической активности гелъформирующих белков семиногелина и фибронектина, что приводит к улучшению коагуляционных свойств спермы и обеспечивает большую подвижность сперматозоидов [33, 34]. Ферментативно активный ПСА протеолитически расщепляет прежде всего тирозил- и глутаминилпептидные связи, в результате чего образуются многочисленные растворимые фрагменты семиногелина-1 и 2 [35].

Помимо ПСА в спермальной жидкости также находятся и другие сериновые протеиназы, принадлежащие семейству калликреинов, а именно 1, 2, 4, 5, 6, 8, 10, 11, 13, 14, которые оказывают влияние на разжижение эякулята. hK2, обладающий самой большой степенью гомологии с ПСА по аминокислотной последовательности, в семенной жидкости выполняет сходные функции, но, в отличие от ПСА, обладает меньшей активностью.

Помимо основной функции у ПСА выявлено также несколько других видов активности. Антиген может оказывать влияние на процессы опухолевого роста и метастазирования. В частности, показано, что ПСА может отщеплять IGF-связывающий белок-3 и белок-4 от инсулиноподобного фактора роста (IGF), приводя, таким образом, к освобождению IGF в свободной биологически активной форме [36]. Расщепление фибронектина и ламинина (адгезивных белков, связывающих различные составные компоненты межклеточного матрикса) может приводить также к стимулированию развития опухоли ПЖ [37]. Снижение содержания ионов цинка на ранней стадии заболевания может приводить к повышению активности калликреинов, что также стимулирует развитие опухоли [38]. Необходимо отметить, что в физиологических условиях калликреины активируются в ПЖ, но под действием ионов Zn^{2+} наблюдается их обратимое аллостерическое ингибирование. После эякуляции калликреины подвергаются обратной активации за счет связывания семиногелина ионами Zn^{2+} . Таким образом, ионы Zn^{2+} могут быть рассмотрены в качестве важного модулятора физиологической активности ПСА [39, 40], поскольку обладают способностью ингибировать активность ПСА. Кроме того, ПСА способен активировать трансформирующий фактор роста β [41] и регулировать биологическую активность белка, связывающего паратиреоидный гормон [42]. ПСА может проявлять антиангиогенную активность путем ингибирования пролиферации эндотелиальных клеток, регулируемой фактором роста фибробластов 2 и эндотелиальным фактором роста [43]. Под действием ПСА происходит расщепление Lys-плазминогена до биологически активных ангиостатиноподобных фрагментов [44], которые подавляют пролиферацию и формирование сосудистых структур и эндотелия пупочной вены [45]. Данные, полученные при изучении зависимости плотности сосудов при раке ПЖ от экспрессии ПСА, подтверждают данное наблюдение. Показано, что при низкой плотности микрососудов наблюдается высокая экспрессия ПСА. Принимая во внимание прочие эффекты ПСА, это говорит о прямом тормозящем эффекте ПСА образования новых сосудов [46].

Необходимо отметить, что наличие у ПСА различных функций указывает на тот факт, что данный белок помимо клеток ПЖ может секретироваться и другими клетками. Это объясняет значительное количество ложноположительных результатов анализа при использовании ПСА в качестве теста скрининга патологий ПЖ. ПСА в малых количествах был обнаружен в эндометрии, ткани молочной железы, женском молоке, в секреторных эпителиальных клетках трахеи, щитовидной железы, слюнных желез, тонкой и подвздошной кишки, придатке яичка, семенных пузырьках и уретре, в клетках Лейдига, поджелудочной железе, экзокринных железах и эпидермисе и т.д. [47–49]. Наличие ПСА в тканях молочной железы и грудном моло-

ке подчеркивает его клиническое значение при раке молочной железы. Показано, что повышение уровня ПСА в крови у пациенток с данной патологией коррелирует с лучшим прогнозом. Данный эффект ПСА очевидно обусловлен способностью ПСА ингибировать ответ эндотелиальных клеток на фактор роста фибробластов 2 и на фактор роста сосудистого эндотелия. В ряде исследований было показано наличие у ПСА значительной ингибирующей ангиогенез активности при разных онкологических заболеваниях (рак молочной железы, рак легких и матки). Полученные данные позволяют рассматривать ПСА в качестве эндогенного антиангиогенного белка [50]. Необходимо отметить, что в непростатических тканях ПСА, как правило, присутствует в свободной форме [49].

ПСА в качестве маркера при диагностике урологических заболеваний используется уже давно и является показательным параметром. Остается открытым вопрос – возможно ли, влияя на ПСА, лечить основные урологические заболевания? Рассматривая данную проблему, необходимо сказать, что несмотря на наличие на сегодняшний день большого числа лекарственных средств, предназначенных для лечения заболеваний ПЖ, каждое из них имеет ряд ограничений в применении [51, 52]. Для лечения ДГПЖ на сегодняшний день используют прежде всего ингибиторы 5 α -редуктазы и блокаторы α -адренорецепторов. Особое внимание уделяется при этом комбинированному приему препаратов, что позволяет воздействовать на разные патогенетические механизмы развития данного заболевания и достигать лучшего клинического эффекта.

Перспективным подходом в лечении заболеваний ПЖ и единственным, механизм действия которого затрагивает регулирование активности ПСА, является использование комплексного препарата Афалаза, содержащего аффинно очищенные антитела (АТ) к ПСА и эндотелиальной NO-синтазе (eNOS) в релиз-активной форме. Препарат Афалаза оказывает за счет входящего в него компонента АТ к ПСА модулирующее влияние на биологическую активность эндогенного ПСА; при этом отмечается антипролиферативный, противоотечный и противовоспалительный эффект препарата. АТ к eNOS регулируют активность eNOS, под действием которой образуется оксид азота, нарушение продукции которого приводит к развитию эндотелиальной дисфункции, являющейся общим патологическим звеном таких заболеваний, как сахарный диабет, метаболический синдром, атеросклероз, сердечно-сосудистая патология. Совместное применение компонентов в составе комплексного препарата Афалаза сопровождается синергетическим эффектом: АТ к eNOS за счет эндотелиопротективного действия и улучшения васкуляризации усиливают эффекты АТ к ПСА.

В клинической практике доказана эффективность компонента препарата АТ к ПСА в лечении ДГПЖ I–II стадии [53–55] и простатита [56]. У пациентов отмечалось улучшение показателей уродинамики и качества жизни. Препарат уменьшал проницаемость капилляров и сосудистый стаз, снижал отечность и воспалительный процесс в ПЖ, устранял компрессию шейки мочевого пузыря и мочевыводящего канала и тем самым улучшал показатели уродинамики. Также был отмечен анальгетический эффект препарата при лечении хронического простатита [56]. Необходимо отметить, что на фоне приема компонента препарата АТ к ПСА отмечается увеличение концентрации ионов Zn^{2+} в ПЖ, что не только приводит к уменьшению воспаления, но и благотворно сказывается на функционировании органа в целом.

Комплексное применение АТ к ПСА и АТ к eNOS не только приводит к уменьшению дизурических расстройств, но и оказывает положительное влияние на эректильную функцию, способствуя тем самым улучшению качества жизни пациентов с ДГПЖ и эректильной дисфункцией

[57, 58]. Кроме того, на фоне приема комбинации отмечается влияние на кровоток ПЖ, что способствует восстановлению трофической функции в органе [59]. Эффективность совместного приема АТ к ПСА и АТ к eNOS также показана в лечении синдрома хронической тазовой боли (СХТБ), показано воздействие компонентов препарата и на основные патогенетические механизмы развития и рецидивирующего течения СХТБ, и на основные синдромы заболевания, снижающие качество жизни пациентов [60].

Анализ источников литературы показал, что роль ПСА не ограничивается в организме его основной биологической функцией, а именно поддержанием агрегатного состояния спермы. ПСА вовлечен в ряд различных каскадов реакций, в том числе патологических, и может рассматриваться в качестве одной из мишеней препаратов для лечения основных урологических заболеваний у мужчин. Комплексный препарат Афалаза, регулирующий биологическую активность эндогенного ПСА и eNOS, оказывающий антипролиферативный, противоотечный, противовоспалительный и эндотелиопротективный эффект, является перспективным препаратом для лечения основных урологических заболеваний. Эффективность препарата в лечении ДГПЖ и СХТБ подтверждена результатами клинических исследований, кроме того, Афалаза характеризуется высоким профилем безопасности и может применяться пациентами с разными сопутствующими заболеваниями.

Литература/References

- Nickel JC. The overlapping lower urinary tract symptoms of benign prostatic hyperplasia and prostatitis. *Curr Opin Urol* 2006; 16 (1): 5–10.
- Roehrborn CG, McConnell JD. Etiology, pathophysiology, epidemiology and natural history of benign prostatic hyperplasia. In: Walsh PC, Retik AB, Vaughn EB Jr et al., editors. *Campbell's urology*. 8. Vol. 38. Philadelphia: WB Saunders Co, 2002; p. 1297–330.
- Lepor H. Pathophysiology, epidemiology, and natural history of benign prostatic hyperplasia. *Rev Urol* 2004; 6: 3–S10.
- Пушкарь Д.Ю., Раснер П.И. Дифференциальная диагностика рака и доброкачественной гиперплазии предстательной железы. *Рус. мед. журн.* 2014; 17: 1298. / Pushkar' D.Iu., Rasner P.I. Differential'naya diagnostika raka i dobrokachestvennoy giperplazii predstatel'noi zhelezy. *Rus. med. zhurn.* 2014; 17: 1298. [in Russian]
- Ayyildiz SN, Ayyildiz A. PSA, PSA derivatives, proPSA and prostate health index in the diagnosis of prostate cancer. *Turk J Urol* 2014; 40 (2): 82–8.
- Belanger A, van Halbeek H, Graves HC et al. Molecular mass and carbohydrate structure of prostate specific antigen: studies for establishment of an International PSA standard. *Prostate* 1995; 27: 187–97.
- Lundwall A, Lilja H. Molecular cloning of human prostate specific antigen cDNA. *FEBS Lett* 1987; 214: 317–22.
- Watt KW, Lee PJ, M'Timkulu T et al. Human prostate specific antigen: structural and functional similarity with serine proteases. *Proc Natl Acad Sci USA* 1986; 83: 3166–70.
- Regiman PH, Vlietstra RJ, Suurmeijer L et al. Characterization of the human kallikrein locus. *Genomics* 1992; 14: 6–11.
- Borgono CA, Diamandis EP. The emerging roles of human tissue kallikreins in cancer. *Nat Rev Cancer* 2004; 4 (11): 876–90.
- Klokk TI, Xi Z, Saatcioglu F. Human tissue kallikrein – a family with many surprises. *Turk J Biochem* 2006; 31 (2): 69–71.
- Zhang W-M, Leinonen J, Kalkkinen N et al. Purification and characterization of different molecular forms of prostate specific antigen in human seminal fluid. *Clin Chem* 1995; 41: 1567–73.
- Wang MC, Papsidero LC, Kuriyama M et al. Prostate antigen: a new potential marker for prostatic cancer. *Prostate* 1981; 2: 89–96.
- Brawer MK, Rennels MA, Nagle RB et al. Serum prostate specific antigen and prostate pathology in men having a simple prostatectomy. *Am J Clin Pathol* 1989; 92: 760–4.
- Лоран О.Б. Диагностика и дифференциальная диагностика доброкачественной гиперплазии предстательной железы. В кн.: *Доброкачественная гиперплазия предстательной железы*. Под ред. Н.А.Лопаткина. М., 1999; с. 56–69. / Loran O.B. Diagnostika i differentsial'naya diagnostika dobrokachestvennoy giperplazii predstatel'noy zhelezy. V kn.: *Dobrokachestvennaya giperplaziya predstatel'noy zhelezy*. Pod red. N.A.Lopatkina. M., 1999; s. 56–69. [in Russian]
- Morgan TO, Jacobsen SJ, McCarthy WF et al. Age-specific reference ranges for prostate-specific antigen in black men. *N Engl J Med* 1996; 335: 304–10.
- Baillargeon J, Pollock BH, Kristal AR et al. The association of body mass index and prostate-specific antigen in a population-based study. *Cancer* 2005; 103: 1092–5.
- Arab D, Ardestani Zadeh A, Mirmohammadkhani M et al. Prostate-specific antigen rising in Iranian men in correlation with body mass index, fasting blood sugar and blood lipid profile. *J Nephrothol* 2016; 5 (4): 134–8.
- Lilja H, Abrahamsson PA. Three predominant proteins secreted by the human prostate gland. *Prostate* 1988; 12: 29–38.
- Nadler RB, Humphrey PA, Smith DS et al. Effect of inflammation and benign prostatic hyperplasia on elevated serum prostate specific antigen levels. *J Urol* 1995; 154 (2 Pt. 1): 407–13.
- Polascik TJ, Oesterling JE, Partin AW. Prostate specific antigen: a decade of discovery – what we have learned and where we are going. *J Urol* 1999; 162 (2): 293–306.
- Irani J, Millet C, Levillain P et al. Serum-to-urinary prostate-specific antigen ratio: a potential means of distinguishing benign prostatic hyperplasia from prostate cancer. *Eur Urol* 1996; 29 (4): 407–12.
- Christensson A, Laurell CB, Lilja H. Enzymatic activity of prostate specific antigen and its reaction with extracellular protease inhibitors. *Eur J Biochem* 1990; 194: 755–63.
- Björk T, Ljungberg B, Piironen T et al. Rapid exponential elimination of free prostate-specific antigen contrasts the slow, capacity-limited elimination of PSA complexed to alpha 1-antichymotrypsin from serum. *Urology* 1998; 51: 57–62.
- Mikolajczyk SD, Millar LS, Wang TJ et al. "BPSA", a specific molecular form of free prostate-specific antigen, is found predominantly in the transition zone of patients with nodular benign prostatic hyperplasia. *Urology* 2000; 55: 41–5.
- Peyromaure M, Fulla Y, Debre B, Dinh-Xuan AT. Pro PSA: a "pro cancer" form of PSA? *Medical Hypotheses* 2005; 64: 92–5.
- Filella X, Gimenez N. Evaluation of [-2] proPSA and prostate health index (phi) for the detection of prostate cancer: a systematic review and meta-analysis. *Clin Chem Lab Med* 2013; 51: 729–39.
- Li TS, Beiling CG. Isolation and characterization of two specific antigens of human seminal plasma. *Fertil Steril* 1973; 24: 134–44.
- Filella X, Foj L. Prostate Cancer Detection and Prognosis: From Prostate Specific Antigen (PSA) to Exosomal Biomarkers. *Int J Mol Sci* 2016; 17 (11): 1784.
- Nelson PS, Gan L, Ferguson C et al. Molecular cloning and characterization of prostase, an androgen-regulated serine protease with prostate-restricted expression. *Proc Natl Acad Sci USA* 1999; 96: 3114–9.
- Cloutjens KBJM, van Eekelen CCEM, Van der Korput HAGM et al. Two androgen response regions cooperate in steroid hormone regulated activity of the prostate-specific antigen promoter. *J Biol Chem* 1996; 271: 6379–88.
- Boyle P, Koechlin A, Bota M et al. Endogenous and exogenous testosterone and the risk of prostate cancer and increased prostate specific antigen (PSA): a meta-analysis. *BJU Int* 2016.
- Lilja H, Oldbring J, Rannevik G, Laurell C-B. Seminal vesicle-secreted proteins and their reactions during gelation and liquefaction of human semen. *J Clin Invest* 1987; 80: 281–5.
- Cohen P, Graves HCB, Peehl DM et al. Prostate-specific antigen (PSA) is an insulin-like growth factor binding protein-3 protease found in seminal plasma. *J Clin Endocrinol Metab* 1991; 73: 401–7.
- Lilja H. A kallikrein-like serine protease in prostatic fluid cleaves the predominant seminal vesicle protein. *J Clin Invest* 1985; 76: 1899–903.
- Webber MM, Waghay A, Bello D. Prostate-specific antigen, a serine protease, facilitates human prostate cancer cell invasion. *Clin Cancer Res* 1995; 1: 1089–94.
- Michael IP, Pampalakis G, Mikolajczyk SD et al. Human tissue kallikrein 5 is a member of a proteolytic cascade pathway involved in seminal clot liquefaction and potentially in prostate cancer progression. *J Biol Chem* 2006; 281: 12743–50.
- Jonsson M, Lundwall A, Linse S et al. Truncated semenogelin I binds zinc and is cleaved by prostate-specific antigen. *J Androl* 2006; 27: 542–7.
- Malm J, Hellman J, Hogg P et al. Enzymatic action of prostate-specific antigen (PSA or KLK3): substrate specificity and regulation by Zn²⁺, a tight-binding inhibitor. *Prostate* 2000; 45: 132–9.
- Killian CS, Corral DA, Kawinski E et al. Mitogenic response of osteoblast cells to prostate-specific antigen suggests an activation of latent TGF- β and α proteolytic modulation of cell adhesion receptor. *Biochem Biophys Res Commun* 1993; 192: 940–7.
- Cramer SD, Chen Z, Peehl DM. Prostate specific antigen cleaves parathyroid hormone-related protein in the PTH-like domain: inactivation of PTHrP-stimulated cAMP accumulation in mouse osteo-blasts. *J Urol* 1996; 156: 526–31.
- Fortier AH, Nelson BJ, Grella DK et al. Antiangiogenic activity of prostate-specific antigen. *J Natl Cancer Inst* 1999; 91: 1635–40.
- Pretlow TG, Pretlow TP, Yang B et al. Tissue concentrations of prostate-specific antigen in prostatic carcinoma and benign prostatic hyperplasia. *Int J Cancer* 1991; 49: 645–9.
- Waheed A, Van Etten RL. The biosynthesis of prostate-specific antigen in non prostatic cell lines. *Clin Biochem* 2001; 34 (8): 617–21.

45. Heidtmann HH, Nettelbeck DM, Mingels A et al. Generation of angiostatinlike fragments from plasminogen by prostate-specific antigen. *Br J Cancer* 1999; 81 (8): 1269–73.
46. Papadopoulos I, Sivridis E, Giromanolaki A et al. Tumor angiogenesis is associated with MUC1 overexpression and loss of prostate-specific antigen expression in prostate cancer. *Clin Cancer Res* 2001; 7 (6): 1533–8.
47. Olsson AY, Bjartell A, Lilja H et al. Expression of prostate-specific antigen (PSA) and human glandular kallikrein 2 (hK2) in ileum and other extraprostatic tissues. *Int J Cancer* 2005; 113 (2): 290–7.
48. Filella X, Molina R, Alcover J et al. Detection of nonprostatic PSA in serum and nonserum samples from women. *Int J Cancer* 1996; 68 (4): 424–7.
49. Diamandis P, Yu H. Nonprostatic sources of prostate-specific antigen. *Urol Clin North Am* 1997; 24 (2): 275–82.
50. Fortier AH, Nelson BJ, Grella DK et al. Antiangiogenic Activity of Prostate-Specific Antigen. *J Natl Cancer Inst* 1999; 91: 1635–40.
51. Сивков А.В. Медикаментозная терапия доброкачественной гиперплазии предстательной железы. В кн.: *Доброкачественная гиперплазия предстательной железы*. Под ред. Н.А.Лопаткина. М., 1999; с. 91–116. / Sivkov A.V. Medikamentoznaya terapiya dobrokachestvennoy giperplazii predstate'l'noy zhelezy. V kn.: *Dobrokachestvennaya giperplaziya predstate'l'noy zhelezy*. Pod red. N.A.Lopatkina. M., 1999; s. 91–116. [in Russian]
52. Nickel JC. Treatment of chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome. *Int J Antimicrob Agents* 2008; 31 (Suppl. 1): 112–6.
53. Ушакова Г.В., Пасхина О.Е. Комплексные гомеопатические средства в лечении доброкачественной гиперплазии предстательной железы. Тезисы докладов XII Российского национального конгресса «Человек и лекарство». М., 2005; с. 267–8. / Ushakova G.V., Pashkina O.E. Kompleksnyye gomeopaticheskie sredstva v lechenii dobrokachestvennoy giperplazii predstate'l'noy zhelezy. Tezisy dokladov XII Rossiyskogo natsional'nogo kongressa "Chelovek i lekarstvo". M., 2005; s. 267–8. [in Russian]
54. Юрмазов З.А., Сергеева С.А., Савельева К.В. и др. Новые методологии в лечении доброкачественной гиперплазии предстательной железы. В кн.: *Сборник научных трудов «Актуальные вопросы детской и взрослой урологии»*. Томск, 2006; с. 252–3. / Iurmazov Z.A., Sergeeva S.A., Savel'eva K.V. i dr. Novyye metodologii v lechenii dobrokachestvennoy giperplazii predstate'l'noy zhelezy. V kn.: *Sbornik nauchnykh trudov "Aktual'nye voprosy detskoi i vzrosloi urologii"*. Tomsk, 2006; s. 252–3. [in Russian]
55. Савельева К.В., Качанова М.В., Дугина Ю.Л. и др. Новые возможности лекарственной терапии доброкачественной гиперплазии предстательной железы. *Signatura*. 2007; с. 81–6. / Savel'eva K.V., Kachanova M.V., Dugina Yu.L. i dr. Novyye vozmozhnosti lekarstvennoy terapii dobrokachestvennoy giperplazii predstate'l'noi zhelezy. *Signatura*. 2007; с. 81–6. [in Russian]
56. Кульчаев Е.В. Эффективность афалы в комплексном лечении больных хроническим простатитом. *Врачебное сословие*. 2007; 5: 20–3. / Kul'chavenia E.V. Effektivnost' afaly v kompleksnom lechenii bol'nykh khronicheskim prostatitom. *Vrachebnoe soslovie*. 2007; 5: 20–3. [in Russian]
57. Усупбаев А.Ч., Хакимовджавев З.Ш., Евсюков В.Н. Современные взгляды на лечение, профилактику и повышение качества жизни больных с хроническим простатитом: методические рекомендации. Бишкек, 2012. / Usupbaev A.Ch., Khakimkhodzhaev Z.Sh., Evsyukov V.N. Sovremennyye vzglyady na lechenie, profilaktiku i povyshenie kachestva zhizni bol'nykh s khronicheskim prostatitom: metodicheskie rekomendatsii. Bishkek, 2012. [in Russian]
58. Цыбденов А.Г. Клиническая эффективность препаратов «Афала» и «Импаз» в лечении гиперплазии предстательной железы в сочетании с эректильной дисфункцией. *Вестн. Бурятского государственного университета*. 2009; 12: 129–30. / Tsybdenov A.G. Klinicheskaya effektivnost' preparatov "Afala" i "Impaza" v lechenii giperplazii predstate'l'noi zhelezy v sochetanii s erektil'noi disfunktsiei. *Vestn. Buriatskogo gosudarstvennogo universiteta*. 2009; 12: 129–30. [in Russian]
59. Яковец Я.В., Неймарк А.И., Яковец Е.А. Возможности и показания к проведению комплексной терапии в лечении больных доброкачественной гиперплазией простаты (ДГП), осложненной эректильной дисфункцией. X Региональная научно-практическая конференция урологов Западной Сибири «Актуальные вопросы диагностики и лечения урологических заболеваний». Барнаул, 2011; с. 182–4. / Yakovets Ya.V., Neymark A.I., Yakovets E.A. Vozmozhnosti i pokazaniya k provedeniyu kompleksnoy terapii v lechenii bol'nykh dobrokachestvennoy giperplaziey prostaty (DGP), oslozhnennoy erektil'noy disfunktsiey. *Kh Regional'naya nauchno-prakticheskaya konferentsiya urologov Zapadnoy Sibiri "Aktual'nye voprosy diagnostiki i lecheniya urologicheskikh zabolevaniy"*. Barnaul, 2011; s. 182–4. [in Russian]
60. Усупбаев А.Ч., Хакимовджавев З.Ш. Эффективность комбинированного применения препаратов «Импаз» и «Афала» как противорецидивного лечения у пациентов с синдромом хронической тазовой боли. X Региональная научно-практическая конференция урологов Западной Сибири «Актуальные вопросы диагностики и лечения урологических заболеваний». Барнаул, 2011; с. 276–8. / Usupbaev A.Ch., Khakimkhodzhaev Z.Sh. Effektivnost' kombinirovannogo primeneniya preparatov "Impaza" i "Afala" kak protivoretsidivnogo lecheniya u patsientov s sindromom khronicheskoy tazovoy boli. *Kh Regional'naya nauchno-prakticheskaya konferentsiya urologov Zapadnoy Sibiri "Aktual'nye voprosy diagnostiki i lecheniya urologicheskikh zabolevaniy"*. Barnaul, 2011; s. 276–8. [in Russian]

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Ахвледяни Ника Джумберович – д-р мед. наук, зав. отд. андрологии НИИ уронефрологии и репродуктивного здоровья человека, проф. каф. урологии ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М.Сеченова». E-mail: nikandro@mail.ru

Алленов Сергей Николаевич – канд. мед. наук, зав. лечебно-диагностическим отделением Университетской клинической больницы №2 ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М.Сеченова»

Матюхов Игорь Павлович – канд. мед. наук, врач-уролог лечебно-диагностического отделения Университетской клинической больницы №2 ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М.Сеченова»

Периоперационные показатели качества жизни больных локализованным раком почки

Г.Н.Алексеева^{1,3}, П.Ф.Кику², С.В.Юдин^{1,3}, Л.С.Щербакова¹

¹ФГБОУ ВО «Тихоокеанский государственный медицинский университет» Минздрава России. 690002, Россия, Владивосток, пр-т Острякова, д. 2;

²ФГАОУ ВПО «Дальневосточный федеральный университет». 690950, Россия, Владивосток, ул. Суханова, д. 8;

³КГАУЗ «Владивостокская клиническая больница №2». 690105, Россия, Владивосток, ул. Русская, д. 57

✉algala@dns.vl.ru

Актуальность проблемы. Стандартизованный показатель заболеваемости рака почки (РП) в Приморском крае за 10-летие возрос на 60,4% и составил 9,02 на 100 тыс. населения. Сохраняется высокая смертность – 4,4 на 100 тыс. населения (в России – 3,4), годовичная летальность – 19,3% (в России – 18,0%). Из 3524 больных РП, взятых на учет за период с 1999 по 2013 г., оперированы 2230 (63,3%) пациентов и только 341 (15,3%) пациенту выполнены органосохраняющие операции (ОСО). Качество жизни (КЖ) данной категории пациентов представляет актуальную медицинскую и социальную проблему.

Цель исследования – провести сравнительный анализ КЖ больных РП в периоперационном периоде, перенесших резекцию почки с опухолью или радикальную нефрэктомияю.

Материал и методы. В исследовании при помощи опросника EORTC-QLQ C30 проведен сравнительный анализ КЖ 35 больных РП (T1-2N0M0), перенесших ОСО или радикальную нефрэктомияю открытым доступом.

Результаты. Исходные показатели КЖ больных РП оказались выше в группе ОСО, значимые преимущества касались общего статуса здоровья, ролевой и социальной функций, усталости, снижения аппетита, нарушения сна. После проведенной ОСО сохранились более высокий общий статус здоровья пациентов, физическая и эмоциональная функции; использование открытого доступа снизило КЖ в обеих группах по функциональным шкалам за счет выраженности болевого синдрома и снижения социальных функций. Внедрение ОСО с лапароскопическим доступом обеспечивает лучшее КЖ и быструю реабилитацию больных РП в раннем послеоперационном периоде.

Выводы. Высокие физические и эмоциональные функции, общий статус здоровья характерны для ОСО с преимуществами у лапароскопического доступа.

Ключевые слова: качество жизни, рак почки, хирургическое лечение.

Для цитирования: Алексеева Г.Н., Кику П.Ф., Юдин С.В., Щербакова Л.С. Периоперационные показатели качества жизни больных локализованным раком почки. Consilium Medicum. 2017; 19 (7): 41–44. DOI: 10.26442/2075-1753_19.7.41-44

Original article

Perioperative indicators of quality of life in patients with localized kidney cancer

G.N.Alekseeva^{1,3}, P.F.Kiku², S.V.Yudin^{1,3}, L.S.Shcherbakova¹

¹Pacific State Medical University Ministry of Health of the Russian Federation. 690002, Russian Federation, Vladivostok, pr-t Ostriakova, d. 2;

²Far Eastern Federal University. 690950, Russian Federation, Vladivostok, ul. Sukhanov, d. 8;

³Vladivostok Clinical Hospital №2. 690105, Russian Federation, Vladivostok, ul. Russkaia, d. 57

✉algala@dns.vl.ru

Abstract

Introduction. Standardized morbidity rate of kidney cancer has increased on 60.4% over the last ten year and was 9.02 per 100 thousand people. There is persist high mortality rate 4.4 per 100 thousand people (RF 3.4) and one-year mortality 19.3% (RF 18.0%). 3524 patients with kidney cancer were registered in the period from 1999 to 2013, part of them, namely 2230 (63.3%) patients were operated and only 341 (15.3%) patients had organ-saving operations. The quality of life (QoL) remains a poorly understood issue.

Purpose. Conduct a comparative analysis of the QoL of patients with localized kidney cancer in the perioperative period.

Materials and methods. This study included 35 adult patients with kidney cancer (T1-2N0M0) underwent open partial and radical nephrectomy. To compare their perioperative quality of life, the patients filled in questionnaire EORTC QLQ-C30 (version 3).

Results. The baselines of global health status, role and social functions, fatigue, loss of appetite, insomnia were higher in the group of partial nephrectomy. The global health status, physical and emotion status were significantly better in group after partial nephrectomy. The using of open access reduced QoL in both groups according to functional scales due to comparable severity of pain syndrome and decreased social functions. The wide introduction of endoscopic partial nephrectomy can improve QoL and rapid rehabilitation of patients with kidney cancer.

Conclusion. High physical and emotional functions, general health status are characteristic of organ-saving operation with advantages in laparoscopic access.

Key words: quality of life, kidney cancer, surgical treatment.

For citation: Alekseeva G.N., Kiku P.F., Yudin S.V., Shcherbakova L.S. Perioperative indicators of quality of life in patients with localized kidney cancer. Consilium Medicum. 2017; 19 (7): 41–44. DOI: 10.26442/2075-1753_19.7.41-44

Введение

Проблемы качества жизни (КЖ) особенно важны для России в период трансформации моделей социальной политики, поиска новых направлений, путей и механизмов социально-экономического развития, оптимизации в здравоохранении. В индексе развития человеческого потенциала важное место занимают объемы потребления материальных благ и возможности для развития человека, обеспечиваемые здравоохранением и образованием [1].

Резкое сокращение экономически и социально активного населения, значительное ухудшение качества предоставляемых государственных услуг в сфере здравоохранения и социального обеспечения характерно для Приморского края. Регион сохраняет рекордные показатели смертности населения и оттока его самой экономически активной и образованной части в другие регионы страны и за рубеж [2]. КЖ, связанное со здоровьем, является одним из ключевых индикаторов современной медицины, позволяющих дать анализ

Название шкал		РНЭ			ОСО		
		медиана	проценти		медиана	проценти	
			25-й	75-й		25-й	75-й
Общий статус здоровья		33	33	50	50	45	62
Функциональные шкалы	Физическая функция	87	78,5	100	100	93	100
	Ролевая функция	67	46	100	100	100	100
	Эмоциональная функция	63	48	77	92	62	92
	Когнитивная функция	84	67	100	100	75,5	100
	Социальная функция	84	67	100	100	100	100
Симптоматические шкалы	Усталость	33	29,7	45,5	10	0	26,5
	Тошнота/рвота	0	0	0	0	0	0
	Боль	16	0	33	2	0	8
	Одышка	18	0	33	16	0	33
	Нарушение сна	35	0	50	33	0	33
	Снижение аппетита	33	0	33	11	0	33
	Запор	0	0	0	0	0	0
	Понос	0	0	0	0	0	0
Финансовые трудности	16	0	33	16	0	16,5	

физиологических, психологических и социальных проблем здоровья больного человека в соответствии с критериями Всемирной организации здравоохранения [3]. При пациентоориентированных тенденциях лечения онкологических заболеваний КЖ становится значимей, и данный показатель используется в исследованиях наряду с традиционными клиническими критериями оценки результатов противоопухолевого лечения (выживаемость, первичный опухолевый ответ, рецидив и стабилизация) [4, 5].

Актуальность вопроса подтверждает сообщение на конгрессе ASCO (2016 г.) о том, что КЖ и забота о пациенте (внимательное отношение) достоверно влияют на выживаемость без прогрессирования и общую выживаемость без всякого лечения. Инструментом оценки КЖ являются более 4 тыс. анкет-опросников здоровья, которые используются при различных заболеваниях. Наиболее распространены: FACT-G, EORTC-QLQ C30 и MOS SF-36 [6].

Сохраняется высокая актуальность изучения заболеваемости раком почки (РП), которая характеризуется неуклонным ростом, высоким темпом прироста и сохраняющейся высокой смертностью среди злокачественных новообразований во всех регионах России [7]. Ежегодно в Приморском крае выявляется около 300 больных РП. Прирост числа заболевших за 10 лет составил 40,1% (в России – 27,8%), стандартизованный показатель заболеваемости составил 9,02 на 100 тыс. населения, сохраняется высокая смертность – 4,4 на 100 тыс. населения (в России – 3,4) и одногодичная летальность – 19,3% (в России – 18,0%) [8].

Единственным эффективным методом лечения РП является хирургический, объем и технические аспекты которого, преимущества органосохраняющих операций (ОСО) с использованием различных доступов, длительность безопасного времени ишемии почки и сохранность почечной функции, методики эффективного гемостаза, выживаемость и КЖ пациентов остаются предметом дискуссии [9–11]. Количество ОСО при РП значительно выросло в крупных многопрофильных центрах, при этом в целом по России всего на 15,5%. Аналогичная ситуация выявлена в Приморском крае, где до 2013 г. из 3524 больных РП, состоящих на учете в канцеррегистре онкодиспансера, оперированы 2230 (63,3%) и лишь 341 (15,3%) пациенту выполнены ОСО [8, 12].

После технических успехов в хирургическом и лекарственном лечении РП исследователи уделяют большое значение изучению КЖ больных РП и возможности влияния на

него при сохраненной почке после резекции или профилактики хронической болезни единственной почки после нефрэктомии [11, 13]. Вышесказанное свидетельствует о том, что КЖ в онкоурологической практике представляет серьезную актуальную медицинскую и социальную проблему.

Цель исследования – провести сравнительный анализ КЖ больных РП в периоперационном периоде, перенесших резекцию почки с опухолью или радикальную нефрэктомию (РНЭ).

Материалы и методы

В исследовании приняли участие 35 больных локализованным РП (T1-2N0M0), находившихся на лечении в урологических отделениях Владивостокской клинической больницы №2 с 2014 по 2016 г. Анкетирование проведено с использованием опросника EORTC-QLQ C30. Возраст больных варьировал от 47 до 80 лет. Соотношение мужчин и женщин составило 2:1.

Пациенты разделены на 2 группы, которые сопоставимы по полу, возрасту, стадии заболевания, сопутствующей патологии. В 1-ю группу включены 17 пациентов, которым была выполнена ОСО – резекция почки. Во 2-ю группу включены 18 пациентов, им была выполнена РНЭ.

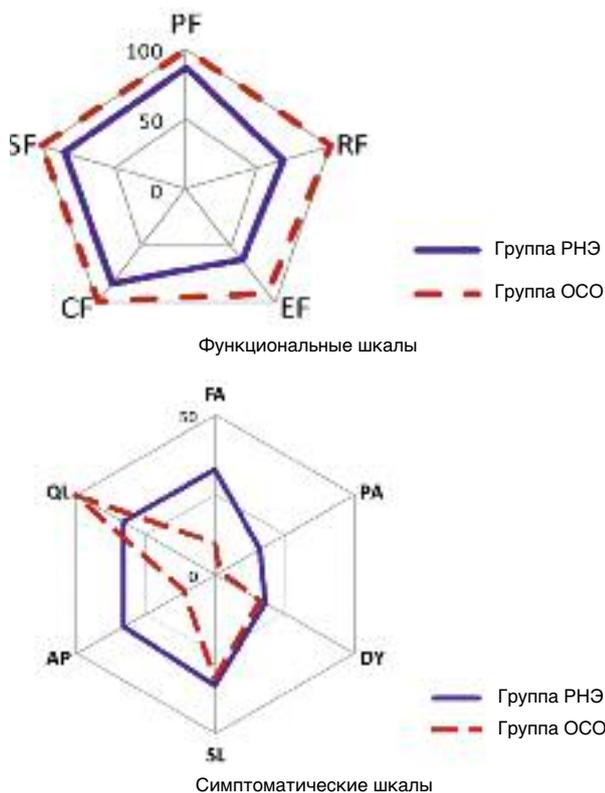
Анкета EORTC-QLQ C30 включала 2 группы шкал (симптоматические и функциональные) и позволяла определить показатели, влияющие на КЖ и удовлетворенность пациентов результатами оперативного лечения, потребность в обезболивающих препаратах, продолжительность пребывания в стационаре. Анкетирование проводилось перед операцией, на 1 и 10-й день после операции.

Для статистической обработки ответы пациентов группировали по шкалам опросников и подвергали процедуре линейной трансформации от 0 до 100 с определением медианы и процентилей. Полученные данные по всем 23 шкалам функционирования и симптоматики обобщали методами непараметрической статистики с оценкой достоверности динамики КЖ критериями Вилкоксона и Манна-Уитни.

Результаты и обсуждение

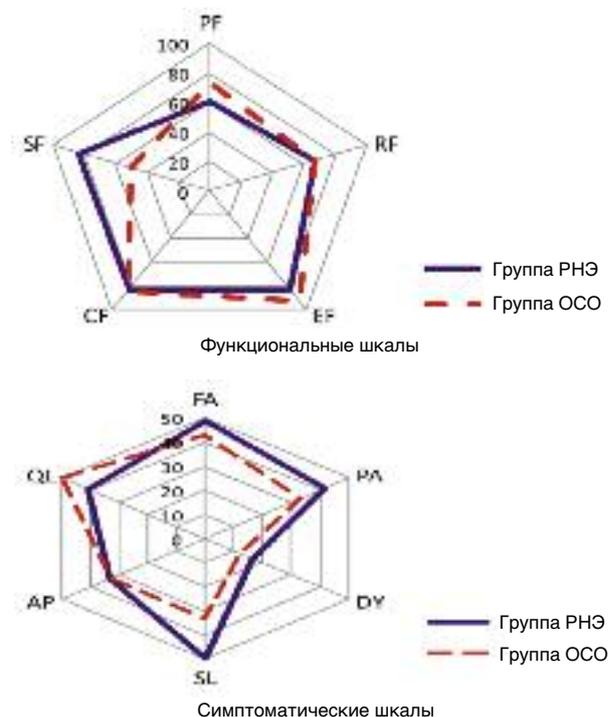
Исходные показатели КЖ пациентов, подвергнутых РНЭ и ОСО, оказались выше в группе резекций почки (табл. 1). Однако значимые преимущества касались общего статуса здоровья, ролевой и социальной функций, усталости и снижения аппетита и нарушения сна (рис. 1).

Рис. 1. Исходные показатели КЖ (медиана) у пациентов с РП.



Примечание. Функциональные шкалы: PF – физическая функция; RF – ролевая функция, EF – эмоциональная функция, CF – когнитивная функция, SF – социальная функция. Симптоматические шкалы: FA – усталость, PA – боль, DY – одышка, SL – нарушение сна, AP – снижение аппетита, QL – общий статус здоровья.

Рис. 2. Показатели КЖ (медиана) больных РП после хирургического лечения.



Примечание: Функциональные шкалы: PF – физическая функция, RF – ролевая функция, EF – эмоциональная функция, CF – когнитивная функция, SF – социальная функция. Симптоматические шкалы: FA – усталость, PA – боль, DY – одышка, SL – нарушение сна, AP – снижение аппетита, QL – общий статус здоровья.

Общий статус здоровья после операции сохранялся более высоким у пациентов после ОСО ($p=0,1$). Оценка общего статуса здоровья свидетельствовала о том, что пациенты после ОСО более благоприятно относятся к прогнозу своего заболевания и здоровью в целом.

В раннем послеоперационном периоде в обеих группах отмечено снижение показателей физического функционирования, которые улучшились на 10-е сутки после операции со 100 до 74 в группе после ОСО и с 87 до 60,5 в группе РНЭ (табл. 2).

Выявлены усиление выраженности боли с 16 до 41,5 в группе РНЭ и с 0 до 33 в группе ОСО, а также снижение показателей социального функционирования для обеих групп. Мы не получили значимых различий в периоперационном периоде в отношении остальных показателей функциональных шкал, которые значимо не изменились и свидетельствуют о сопоставимом КЖ после операции в группах сравнения ($p>0,05$); рис. 2.

Таким образом, более высокий общий статус здоровья характерен для пациентов, перенесших ОСО. Использование традиционного открытого доступа по некоторым показателям уравнило КЖ в раннем послеоперационном периоде за счет сопоставимой выраженности болевого синдрома и снижения физических способностей и социальных функций.

Существовавшее ранее правило «3–4 см» для предпочтительного проведения ОСО при РП на сегодняшний день потеряло свою актуальность в связи с результатами исследований отдаленных онкологических результатов, выживаемости, КЖ, периоперационных и сердечно-сосудистых осложнений [13]. Выбор объема хирургической операции и доступа при локализованном РП индивидуальный, а для выполнения ОСО важное значение имеет индекс RENAL

и PADUA (особенности расположения опухоли, интра-ренального роста, связи с чашечно-лоханочной системой почки, крупными сосудами) [11].

Результаты нашего исследования показывают, что пациенты с одинаковыми стадиями, но разными размерами опухоли и разными индексами RENAL имели разные исходные показатели КЖ и зарегистрированные показатели были хуже в группе РНЭ. Причинами являлись различное эмоциональное восприятие на прогноз заболевания накануне операции, отношение к объему операции (резекция или нефрэктомия). Резекция почки приводит к лучшей сохранности функции почек и лучшим результатам КЖ по сравнению с РНЭ, независимо от метода и доступа. По данным ряда авторов, при анализе результатов анкетирования больных РП в раннем послеоперационном периоде, подвергнутых РНЭ или ОСО традиционным открытым доступом, показатели субъективной оценки собственного состояния относительно боли, физических способностей, социальной адаптации и возможности осуществлять трудовую деятельность были сопоставимы. А пациенты, перенесшие малоинвазивную операцию, значимо более высоко оценивали свои физические способности, преимущественно за счет меньшей выраженности болевого синдрома.

Лапароскопический доступ при различном объеме вмешательства обеспечивает достоверно более высокое КЖ, обусловленное низкой интенсивностью и ранними сроками исчезновения болевого синдрома, быстрым восстановлением физических способностей и коротким периодом возвращения к труду [13, 14].

Выводы

Исследование КЖ больных РП показало, что проведение ОСО сохраняет высокий общий статус здоровья, включающий более высокие показатели физической и эмоциональной функций. Внедрение лапароскопических ОСО способно повысить быструю реабилитацию пациен-

Название шкал	РНЭ			ОСО			
	медиана	проценти		медиана	проценти		
		25-й	75-й		25-й	75-й	
Общий статус здоровья	41	33	50	50	37	74	
Функциональные шкалы	Физическая функция	60,5	47	81,5	74	46	86
	Ролевая функция	67	50	83,25	67	33,5	100
	Эмоциональная функция	83	67	91	92	50	96
	Когнитивная функция	83	67	100	84	58,5	100
	Социальная функция	67	46	100	50	41,5	84
Симптоматические шкалы	Усталость	48,5	33	54	43	33	54
	Тошнота/рвота	0	0	4	0	0	16
	Боль	41,5	33	50	33	24,5	66
	Одышка	16,5	0	33	12	0	33
	Нарушение сна	49,5	33	67	33	33	66
	Снижение аппетита	33	0	41,25	33	0	49,5
	Запор	0	0	0	0	0	33
	Понос	0	0	0	0	0	16,5
	Финансовые трудности	0	0	33	0	0	33

тов в раннем послеоперационном периоде и обеспечить лучшее КЖ и сохранение почечной функции в отдаленные сроки.

Литература/References

- Беляева Л.А. Уровень и качество жизни. Проблемы измерения и интерпретации. Соц. исследования. 2009; 1: 33–42. / Belyaeva L.A. Uroven' i kachestvo zhizni. Problemy izmereniia i interpretatsii. Sots. issledovaniia. 2009; 1: 33–42. [in Russian]
- Латкин А.П. Дальний Восток: качество госуслуг и демографическая ситуация. Российское предпринимательство. 2012; 24 (222): 229–36. URL: <http://bgscience.ru/lib/7866/> / Latkin A.P. Dal'nii Vostok: kachestvo gosuslug i demograficheskaia situatsiia. Rossiiskoe predprinimatel'stvo. 2012; 24 (222): 229–36. URL: <http://bgscience.ru/lib/7866/> [in Russian]
- Белова А.Н., Щепетова О.Н. Шкалы, тесты и опросники в медицинской реабилитации. М., 2002. / Belova A.N., Shchetpova O.N. Shkaly, testy i oprosniki v meditsinskoj reabilitatsii. M., 2002. [in Russian]
- Ионова Т.И., Новик А.А., Сухонос Ю.А. Понятие качества жизни больных онкологического профиля. Онкология. 2000; 2 (1–2): 25–8. / Ionova T.I., Novik A.A., Sukhonos Iu.A. Poniatie kachestva zhizni bol'nykh onkologicheskogo profilia. Onkologiya. 2000; 2 (1–2): 25–8. [in Russian]
- Лига М.Б., Щеткина И.А. Методология и методика оценки качества жизни. Учеб. пособие. 2-е изд. Чита, 2010. / Liga M.B., Shchetkina I.A. Metodologiya i metodika otsenki kachestva zhizni. Ucheb. posobie. 2-e izd. Chita, 2010. [in Russian]
- Новик А.А., Ионова Т.И. Руководство по исследованию качества жизни в медицине. Под ред. акад. Ю.Л.Шевченко. М.: Олма Медиагрупп, 2007. / Novik A.A., Ionova T.I. Rukovodstvo po issledovaniu kachestva zhizni v meditsine. Pod red. akad. Iu.L.Shevchenko. M.: Olma Mediagrupp, 2007. [in Russian]
- Злокачественные новообразования в России в 2012 году (заболеваемость и смертность). Под ред. А.Д.Каприна, В.В.Старинского, Г.В.Петровой. М., 2014. / Zlokachestvennye novoobrazovaniia v Rossii v 2012 godu (zabolevaemost' i smertnost'). Pod red. A.D.Kaprina, V.V.Starinskogo, G.V.Petrovoi. M., 2014. [in Russian]
- Алексева Г.Н., Гурина Л.И., Мазалов Б.В. и др. Эффективность и безопасность органосохраняющих операций при локализованном раке почки. Онкоурология. 2015; 1: 20–5. / Alekseeva G.N., Gurina L.I., Mazalov B.V. i dr. Effektivnost' i bezopasnost' organosokhraniushchikh operatsii pri lokalizovannom rake pochki. Onkourologiia. 2015; 1: 20–5. [in Russian]
- Аляев Ю.Г., Глыбочко П.В., Григорян З.Г. и др. Органосохраняющие операции при опухоли почки. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. / Aliaev Iu.G., Glybochko P.V., Grigorian Z.G. i dr. Organosokhraniushchie operatsii pri opukholi pochki. M.: GEOTAR-Media, 2009. [in Russian]
- Серегин А.В. Органосохраняющие операции при раке почки. Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М., 2002. / Seregin A.V. Organosokhraniushchie operatsii pri rake pochki. Avtoref. dis. ... d-ra med. nauk. M., 2002. [in Russian]
- Есаян А.М., Аль-Шукри С.Х., Мосоян М.С. Почечно-клеточный рак и хроническая болезнь почек: внимание к отдаленным неонкологическим исходам. Нefрология. 2012; 16 (4): 94–9. / Esaian A.M., Al'-Shukri S.Kh., Mosoian M.S. Pochechno-kletochnyi rak i khronicheskaja bolezn' pochek: vniianie k otдалennym neonkologicheskim iskhodam. Nefrologiya. 2012; 16 (4): 94–9. [in Russian]
- Аполихин О.И., Чернышев И.В., Павлов Д.А. и др. Тенденции развития эндовидеохирургии локализованного рака почки. Материалы XIV конгресса РОУ. Саратов, 2014; с. 247–8. / Apolikhin O.I., Chernyshev I.V., Pavlov D.A. i dr. Tendentsii razvitiia endovideokhirurgii lokalizovannogo raka pochki. Materialy XIV kongressa ROU. Saratov, 2014; s. 247–8. [in Russian]
- Волкова М.И. Стратегия хирургического лечения больных локализованным и местно-распространенным раком почки. Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М., 2015. / Volkova M.I. Strategiya khirurgicheskogo lecheniia bol'nykh lokalizovannym i mestno-rasprostrannym rakom pochki. Avtoref. dis. ... d-ra med. nauk. M., 2015. [in Russian]
- Систематический обзор периоперационных и связанных с качеством жизни результатов после хирургического лечения локализованного рака почки. <http://uroweb.ru/article/db-article-sistematicheskii-obzor-perioperatsionnykh-i-svyazannykh-s-kachestvom-zhizni-rezultatov-posle-khirurgicheskogo/> / Sistematičeskii obzor perioperatsionnykh i sviazannykh s kachestvom zhizni rezultatov posle khirurgicheskogo lecheniia lokalizovannogo raka pochki. <http://uroweb.ru/article/db-article-sistematicheskii-obzor-perioperatsionnykh-i-svyazannykh-s-kachestvom-zhizni-rezultatov-posle-khirurgicheskogo/> [in Russian]

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Алексева Галина Николаевна – канд. мед. наук, доц. Института хирургии ФГБОУ ВО ТГМУ, врач-уролог высшей категории, зав. урологическим центром КГАУЗ ВКБ №2, магистрант Школы биомедицины ФГАУ ВО ВПО ДФУ, гл. внештатный уролог Департамента здравоохранения Приморского края. E-mail: algala@dms.vl.ru

Кики Павел Федорович – д-р мед. наук, проф., зав. каф. общественного здоровья и профилактической медицины Школы биомедицины ФГАУ ВО ВПО ДФУ

Юдин Сергей Васильевич – д-р мед. наук, проф. каф. хирургии ФГБОУ ВО ТГМУ, врач-эндоскопист диагностического отд-ния КГАУЗ ВКБ №2

Щербаква Любовь Сергеевна – врач-ординатор Института хирургии ФГБОУ ВО ТГМУ

Вопросы назначения М-холинолитиков после операции синтетического слинга у женщин

В.В.Данилов¹, И.Ю.Вольных², Вал.В.Данилов³, Вит.В.Данилов¹

¹ФГБОУ ВО «Тихоокеанский государственный медицинский университет» Минздрава России. 690002, Россия, Владивосток, пр-т Острякова, д. 2;

²НУЗ «Отделенческая клиническая больница на ст. Владивосток» ОАО РЖД. 690003, Россия, Владивосток, ул. Верхнепортовая, д. 25;

³Центр «Патология мочеиспускания». 690091, Россия, Владивосток, ул. Посьетская, д. 32

✉ vladim_danilov@list.ru

Под наблюдением находилась группа пациенток (123 женщины, средний возраст 54 года) с недержанием мочи при напряжении, которым ранее после проведенного обследования и консервативного подготовительного лечения была выполнена операция троакарного синтетического слинга. В послеоперационном периоде была выделена подгруппа женщин (28 пациенток, 24% от общего числа оперированных), которым проводилось консервативное лечение в связи с возникновением синдрома гиперактивного мочевого пузыря. Для терапии была выбрана комбинация лекарственных средств с назначением М-холинолитика тропия хлорида (Спазмекс®) и α_1 -адреноблокатора. В результате наступила коррекция расстройств мочеиспускания. Согласно нейрофизиологической модели, назначение М-холинолитиков на длительный период является вполне обоснованным и безопасным при условии отсутствия инфравезикальной обструкции.

Ключевые слова: гиперактивный мочевой пузырь, М-холинолитики, операция синтетического слинга по методике Данилова–Вольных.

Для цитирования: Данилов В.В., Вольных И.Ю., Данилов Вал.В., Данилов Вит.В. Вопросы назначения М-холинолитиков после операции синтетического слинга у женщин. Consilium Medicum. 2017; 19 (7): 45–49. DOI: 10.26442/2075-1753_19.7.45-49

Short survey

On appointment of M-cholinolytics after synthetic sling operation in women

V.V.Danilov¹, I.Yu.Volnykh², Val.V.Danilov³, Vit.V.Danilov¹

¹Pacific State Medical University Ministry of Health of the Russian Federation. 690002, Russian Federation, Vladivostok, pr-t Ostriakova, d. 2;

²Branch Hospital at the Station of Vladivostok. 690003, Russian Federation, Vladivostok, ul. Verkhneportovaia, d. 25;

³Center Pathology of Urination. 690091, Russian Federation, Vladivostok, ul. Posetskaia, d. 32

✉ vladim_danilov@list.ru

Abstract

A group of patients (123 women, mean age 54 years) with urinary incontinence under tension, who had undergone surgery of a trocar synthetic sling earlier after the examination and conservative preparatory treatment, was under observation. In the postoperative period, a subgroup of women (28 patients, 24% of the total number of operated patients) was allocated, who underwent conservative treatment in connection with the onset of the syndrome of a hyperactive bladder. For therapy, a combination of drugs with the appointment of M-cholinolytics trospii chloridum (Spasmex®) and α_1 -adrenoblocker was chosen. As a result, correction of urinary disorders occurred. According to the neurophysiological model, the appointment of M-cholinolytics for a long period is completely justified and safe provided there is no infravesical obstruction.

Key words: hyperactive bladder, M-cholinolytics, operation of synthetic sling according to the Danilov–Volnykh method.

For citation: Danilov V.V., Volnykh I.Yu., Danilov Val.V., Danilov Vit.V. On appointment of M-cholinolytics after synthetic sling operation in women. Consilium Medicum. 2017; 19 (7): 45–49. DOI: 10.26442/2075-1753_19.7.45-49

Актуальность

Выполнение малоинвазивных операций у женщин с недержанием мочи, в основе которых лежит имплантация синтетических материалов, позволило существенно улучшить результаты лечения. Следует отметить, что благодаря своей высокой эффективности и относительной простоте выполнения синтетический слинг занял достойное место среди всех остальных вариантов оперативного вмешательства для устранения стрессовой инконтиненции [1–4].

Вместе с этим ряд исследований, проведенных в начале XXI в., показывает, что довольно часто имеют место так называемые комбинированные формы недержания мочи, когда наряду со стрессовым наблюдается и императивный тип заболевания, а также целый ряд вариантов сочетания поллакиурии, ноктурии и недержания мочи при напряжении [5, 6]. Нейрофизиологическая модель (НФМ) патогенеза расстройств мочеиспускания позволяет объяснить характер патологии и, что очень важно, предсказать дальнейшее развитие заболевания и после оперативного вмешательства [7]. Такие случаи наблюдались и ранее до широкого внедрения методик малоинвазивной коррекции, при этом урологи рассматривали такой сценарий как рецидивную форму недержания мочи. Оперативное вмешательство с использованием синтетических аллопластиков позволяет

надежно устранить стрессовый вариант, поскольку при правильной установке имплантата восстанавливается механизм удержания мочи. Также известно, что смешанная форма заболевания не может быть надежно устранена без консервативной терапии [6]. Но согласно НФМ процесс развития инконтиненции может не только продолжаться, но и весьма вероятен такой сценарий, когда в отдаленном периоде усиление непроизвольной потери мочи вследствие формирования так называемых «пузырных» нарушений станет закономерным явлением. Как итог, в отдаленном периоде, качество жизни у части пациенток будет снижаться, формируя клиническую картину рецидива заболевания.

Материал и методы

В период с 2003 по 2016 г. было выполнено 123 операции троакарного синтетического слинга (ТСС) по оригинальной методике Данилова–Вольных (патент №2261056 и патент №2289337). Подготовка включала в себя предварительное обследование (уродинамическое, ультразвуковое, рентгенологическое). Отбор на операцию проводился в рамках алгоритма выделения стрессового варианта инконтиненции [6]. Для этого использовалась лечебно-диагностическая технология [6, 7], в основе которой лежит клиничко-уродинамический мониторинг (КУМ). Все пособия выполнялись по ори-

Таблица 1. Оценка функции мочевого пузыря		
Ф.И.О. _____		
Дата рождения _____ Дата заполнения _____		
Оценка мочеиспускания у женщин		
1. Позыв на мочеиспускание	Нормальный	0
	Императивный – не каждый день	4
	Императивный – каждый день 1 раз	6
	Императивный – каждый день несколько раз	8
	Нет	0
2. Императивное недержание мочи	Не каждый день	4
	Каждый день – 1 раз	6
	Каждый день – несколько раз	8
3. Число мочеиспусканий ночью	Нет	0
	1 раз	2
	2 раза	4
	3 раза	6
	4 и более раз за ночь	8
4. Ритм спонтанных мочеиспусканий	Число мочеиспусканий в сутки	
	Соответствует норме	0
	Меньше нормы	2
	Больше нормы на 40%	4
	Больше нормы на 80%	6
	Больше нормы на 100% и более	8
	Среднеэффективный объем	
Соответствует норме	0	
5. Чувство неполного опорожнения мочевого пузыря	Нет	0
	Менее чем в половине случаев	2
	Более чем в половине случаев	4
6. Боли при мочеиспускании	Нет	0
	Менее чем в половине случаев	2
	Более чем в половине случаев	4
7. Лейкоцитурия	Нет	0
	В анализе мочи по Нечипоренко	2
	В общем анализе мочи	4
Суммарный балл _____		

гинальной авторской методике Данилова–Вольных. Возрастной состав группы был весьма разнороден, но заметно преимущественное число пациенток старше 50 лет (средний возраст 54 года) в диапазоне от 31 года до 82 лет. Имплантация синтетического имплантата (полипропилен) осуществлялась в виде простой ленты при отсутствии пролапса или в виде фигурной ленты с лоскутом для выполнения пластики тазового дна. В этом случае форма и размеры имплантата определялись индивидуально.

КУМ включал в себя 2-суточную домашнюю урофлуометрию в естественных для пациентки условиях с последующей обработкой полученных данных и вычислением структуры микционных профилей (патент №2303397), а также анализ клинической симптоматики с помощью интервальной таблицы оценки функции мочевого пузыря (ГОФМП) [6] и таблицы оценки качества жизни (Quality of Life – QOL); табл. 1, 2.

При проведении КУМ исходно, в процессе лечения и подготовки к операции, а также в раннем и позднем послеоперационном периоде была выделена группа пациенток с разными по степени выраженности расстройствами мочеиспускания по императивному типу. Такие симптомы, как поллакиурия, ноктурия, императивные позывы, чувство неполного опорожнения, фиксировались при КУМ и устранялись еще до оперативного вмешательства. В дальнейшем после операции в катамнезе с помощью КУМ оценивали клиническую симптоматику и уродинамику нижних мочевых путей, при необходимости назначали консервативную терапию – α_1 -адреноблокаторы (α_1 -АБ) и М-холинолитики.

Оценка результатов КУМ проводилась в соответствии с полученными ранее референтными величинами у женщин разных возрастных групп. Для всех пациенток были вычислены структуры нормального мочеиспускания исходно и после операции ТСС, а также после проведения консервативной терапии [6]. Длительность наблюдения после операции составила период до 6 лет.

Результаты

У 28 пациенток (23% от всех оперированных больных) расстройства мочеиспускания возникли повторно или сформировались после ТСС. Именно поэтому эта подгруппа представляет особый интерес. Как стало ясно после ретроспективного анализа имеющихся данных КУМ, 21 пациентка из этой группы имела комбинированную форму недержания мочи еще на первичном отборе. Еще 7 случаев были получены в послеоперационном периоде. С началом проведения консервативной терапии у этих женщин была отмечена положительная динамика в клинической симптоматике, проявившаяся в виде уменьшения частоты и интенсивности проявления триады симптомов гиперактивного мочевого пузыря (ГАМП). Вполне естественно, что при этом отмечено улучшение качества жизни.

Нами установлено, что спустя 1 год и более после устранения симптоматики императивного недержания мочи и проведенного оперативного вмешательства уровень симптомов микционных расстройств в связи с появлением триады ГАМП снова вернулся к своему исходному уровню. Качество жизни также снизилось, заняв промежуточную позицию между оценками «удовлетворительно» и «смешанное ощущение». При этом потери мочи пациентки при физическом напряжении не наблюдали. Это очень важно, потому как позволило сделать вывод о том, что вся симптоматика пузырной дисфункции была обусловлена поллакиурией, императивными позывами и ноктурией.

Таблица 2. Оценка качества жизни (QOL)							
Ф.И.О. _____							
Дата рождения _____ Дата заполнения _____							
Оценка качества жизни							
	Прекрасно	Хорошо	Удовлетворительно	Смешанное ощущение	Неудовлетворительно	Плохо	Очень плохо
Как бы вы отнеслись к тому, что вам придется жить с имеющимися у вас проблемами до конца жизни?	0	1	2	3	4	5	6
Индекс оценки качества жизни _____							

На рис. 1, 2 представлена динамика клинической симптоматики по ТОФМП и показателя качества жизни.

Здесь необходимо отметить, что заполнение таблицы проводилось с использованием результатов 2-суточной домашней урофлоуметрии. Это позволило не только объективизировать оценку симптомов в период мониторинга, но и оценить микционные показатели объективно количественно с помощью вычисления структуры объемного и скоростного профиля. Нами было установлено, что низкие потоки мочи во время домашнего урофлоуметрирования встречались при малых эффективных емкостях, тогда как при нормальных и больших выпущенных объемах потоки вполне адекватны и располагались в полях 25–75-го центилей (формально норма). Это дало основание считать, что низкие потоки и субъективное ощущение низкого потока опорожнения мочевого пузыря (симптом обструктивного мочеиспускания) не имеют характер постоянного явления. Низкие потоки всегда были связаны с уменьшением среднеэффективного объема мочевого пузыря.

В этом плане очень показательны результаты вычисления структуры мочеиспускания по данным 2-суточного домашнего урофлоуметрирования после длительной комбинированной терапии (α_1 -АБ и М-холинолитик Спазмекс®, тропия хлорид в дозировке от 15 до 45 мг в сутки, общая длительность 6 мес) у ранее оперированных пациентов (рис. 3, 4).

Как следует из диаграммы, на фоне терапии объемный профиль практически нормализовался, что говорит о восстановлении функциональной емкости мочевого пузыря. Но немало важно и то, что скоростной профиль стал близок к нормальному для женщин данного возраста, хотя и с некоторым небольшим перевесом встречающихся значений потоков в границах полей от 25 до 50-го центиля по Ливерпульской номограмме. Относительное и невыраженное снижение потоков мочи наблюдается после любой операции, направленной на устранение стрессового недержания мочи. В принципе, это вполне закономерно, поскольку синтетический имплантат ограничивает открытие шейки мочевого пузыря [5]. Тем не менее после назначения терапии происходит улучшение скоростных характеристик опорожнения мочевого пузыря. Встречаемость низких потоков уменьшается, что приближает микционный (скоростной) профиль оперированных пациентов к нормальному при заполнении мочевого пузыря в пределах от 100 до 200 мл. Ограничение же потока

наблюдается только на больших объемах, например, свыше 300 мл, что, как указывалось, естественно, так как требует относительно большего открытия шейки мочевого пузыря, чему препятствует установленная нерастяжимая синтетическая лента. Поэтому можно утверждать, что при установке ленты строго «без натяжения» происходит нормализация потоков мочи и зависимость мочеиспускания восстанавливается.

Клинически, у пациенток без проявлений ГАМП в послеоперационном периоде снижение потока мочи при большом заполнении в сравнении с исходными значениями не вызывает каких-либо беспокойств и не ухудшает качества жизни. Происходит адаптационная перестройка нижнего отдела мочевого тракта, но при этом механизм удержания мочи остается.

Особый интерес вызывает вопрос о результатах оперативного лечения методом ТСС с установкой свободного лоскута (имплантационная фигурная лента). Вопрос на самом деле очень интересный, потому как встречаемость пролапса в популяции весьма высока, и единого мнения об эффективности оперативного вмешательства, а именно установки фигурной ленты для одновременного устранения пролапса и недержания мочи, пока нет.

Обсуждение

Последовательное применение двухэтапной схемы ведения с использованием результатов КУМ и стандартного уродинамического исследования нижних мочевых путей позволяет обоснованно определять показания к той или иной терапии и оценивать получаемые результаты. Это позволяет провести отбор на оперативное лечение женщин, имеющих недержание мочи, в частности комбинированную форму.

Здесь важным будет подчеркнуть одну особенность такого заболевания, как недержание мочи у женщин, заключающуюся в том, что часто имеет место сочетание недостаточности сфинктерного механизма и пузырной дисфункции. Поэтому вопросы комбинированного фармакологического лечения и подготовка к оперативной коррекции оказываются настолько связаны, что использование лекарственных средств в единой лечебно-диагностической технологии ведения и отбора на операцию позволяет существенно улучшить результаты лечения женщин с недержанием мочи. Мы полагаем, что операция ТСС в данном случае является лишь относительно небольшим фрагментом лечения, и от того, насколько успешной была консервативная

Рис. 1. Динамика клинической симптоматики по ТОФМП у пациенток с расстройствами мочеиспускания: 1 – балл по ТОФМП исходно, 2 – перед операцией, 3 – после операции ТСС и 4 – в катанезе после ТСС через год.

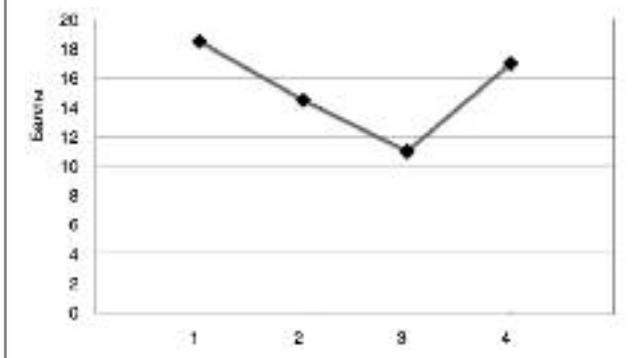
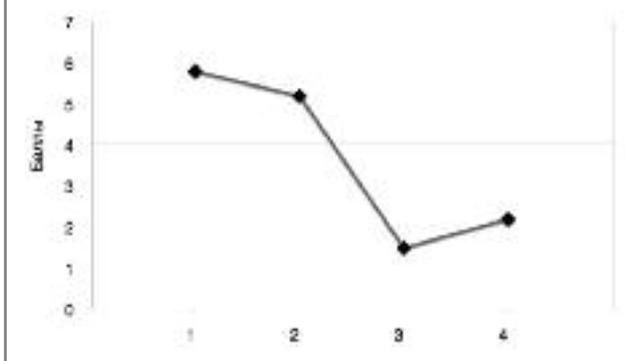


Рис. 2. Динамика показателя качества жизни у женщин с расстройствами мочеиспускания: 1 – балл по таблице QOL исходно, 2 – перед операцией, 3 – после операции ТСС и 4 – в катанезе после ТСС через год.



подготовительная терапия, зависит отдаленный результат после операции. Но успешная подготовительная терапия не гарантирует развития ГАМП после операции через несколько лет.

Объяснение данному феномену можно найти в рассмотрении НФМ патогенеза расстройств мочеиспускания. В течение нескольких лет нами были детально проанализированы отдельные стороны такого заболевания, как недержание мочи, и в итоге сформирована принципиально новая и оригинальная гипотеза патогенеза заболевания. Суть патогенетической гипотезы состоит в том, что нарушения со стороны мышц тазового дна и мочевого пузыря у женщин с недержанием мочи являются следствием нарушения кровообращения в бассейне поясничного утолщения спинного мозга. Это означает, что тазовое дно и мочевой пузырь, являясь по сути лишь исполнительными органами, отражают нарушения в управляющих структурах спинного мозга. Так как процесс старения в принципе не может быть остановлен, то нарушения в подконтрольных органах вполне закономерны и естественны. Кроме этого, согласно НФМ, клиническая симптоматика фактически формируется также и в управляющих структурах головного мозга. В частности, императивные позывы и поллакиурия, как днем, так и ночью, нередко обусловлены именно супраспинальными нарушениями, которые могут или продолжить развиваться, или появиться впервые с возрастом. А это означает, что в послеоперационном периоде, даже при установленной под уретрой ленте, все равно будет происходить произвольная потеря мочи, но уже при позыве, а не при напряжении.

Подтверждение этой гипотезе патогенеза можно найти в анализе результатов оперативного вмешательства практически всех известных вариантов синтетического slingа. Основываясь на этой модели патогенеза недержания мочи, логически следует, что недержание мочи есть динамически разви-

Рис. 3. Объемный профиль структуры мочеиспускания по результатам домашней урофлоуметрии у пациенток с расстройствами мочеиспускания после консервативной комбинированной терапии. По горизонтали – объемы от 0 до 600 мл с интервалом по 100 мл, по вертикали – встречаемость объемов в процентах (от 0 до 35).

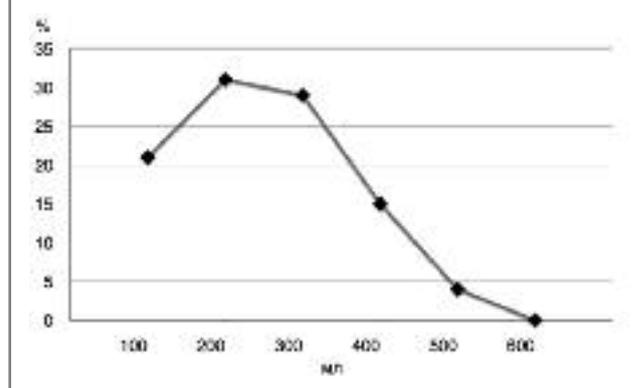
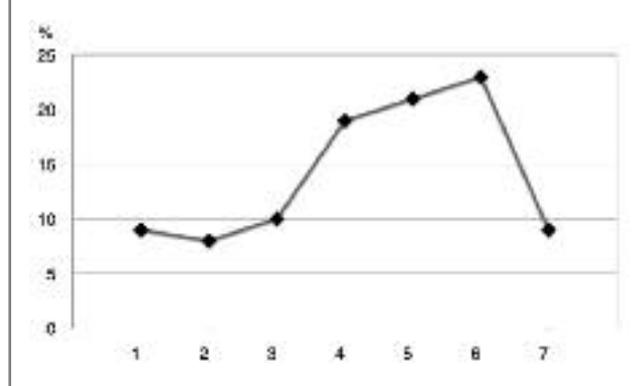


Рис. 4. Скоростной профиль структуры мочеиспускания на основе полей Ливерпульской номограммы по результатам домашней урофлоуметрии у пациенток с расстройствами мочеиспускания после консервативной комбинированной терапии. По горизонтали – поля Ливерпульской номограммы от 95 до 5-го центиля, по вертикали – встречаемость в процентах (от 0 до 25).



вающееся заболевание и, следовательно, отдельно никакой способ оперативного лечения этого заболевания не может быть универсальным и высокоэффективным в катанезе. Недержание мочи как состояние, при котором происходит произвольная ее потеря и снижение качества жизни, будет развиваться при отсутствии консервативной терапии. Разумеется, консервативная терапия не в силах полностью остановить этот процесс, но тем не менее назначение α_1 -АБ в комбинации с М-холинолитиками предоставляет вариант сохранить качество жизни и скорректировать императивные нарушения микционного цикла. Роль М-холинолитиков при этом как раз и состоит в том, чтобы устранить императивное недержание мочи и поллакиурию. Согласно НФМ, с возрастом происходят ишемия центров управления центральной нервной системы (ЦНС), прекращение нормального функционирования нейронов, а со временем и их гибель. В этом случае денервация не может быть устранена и единственный способ уменьшить расстройств мочеиспускания состоит в назначении лекарственных средств класса М-холинолитиков на длительный период. В ряде случаев пожизненно.

Взгляд на недержание мочи как на динамически развивающееся заболевание сформировался в процессе наблюдения и ведения женщин с расстройствами мочеиспускания и нарушением уродинамики нижних мочевых путей. Но кроме этого косвенно теория НФМ находит подтверждение в ряде эпидемиологических исследований. Так, например, известно, что ишемический инсульт имеет четкую геометрическую зависимость роста случаев с возрастом [8]. Если принять за основу опубликованные данные

(Е.И.Гусев и соавт., 2003), то, следовательно, каждое десятилетие жизни после 30 лет приводит к увеличению вероятности инсульта минимум в 4 раза. Это означает, что в возрасте 60–69 лет вероятность составляет не менее 10 случаев на 1 тыс. человек, в возрасте старше 70 лет – 27 случаев. Транзиторные ишемические атаки, даже не заканчиваясь клинически проявляемым инсультом, также формируют фон для возникновения расстройств мочеиспускания. Согласно НФМ, любые нарушения в структурах управления микционным циклом, будь то на уровне коры, ствола мозга или вегетативных ядер поясничного утолщения спинного мозга, рождают симптоматику нижних мочевых путей. Но транзиторная ишемическая атака или инсульт как эпизоды клинически яркой манифестации со стороны ЦНС в сравнении с хронической ишемией головного или спинного мозга более редки. Хотя по сути и хроническая ишемия мозга, и острые нарушения кровообращения в структурах ЦНС оказывают воздействие на нейроны. А следовательно, ухудшающийся с возрастом фон для развития нарушений нормального опорожнения мочевого пузыря имеет место. Если принять тот факт, что α_1 -АБ имеют центральный механизм действия и являются сосудистыми препаратами, то их назначение позволяет существенно снизить воздействие ишемии на ЦНС, а М-холинолитики, имея сугубо симптоматический механизм действия, снижают уровень клинической симптоматики.

Вместе с появлением описания НФМ появилась научно обоснованная концепция лечебно-диагностической технологии ведения, которая позволяла решить целый ряд задач консервативного лечения, отбора на оперативное лечение, выполнения самой операции и послеоперационного ведения женщин. Эта технология состоит из нескольких звеньев и принципиально может быть применена при лечении пациенток с любыми типами и вариантами недержания мочи. За период с 2003 г., когда было заявлено о появлении операции ТСС, в течение последующих 14 лет был получен положительный опыт использования новой процедуры. Клинически значимой ввиду своей распространенности проблемой остается сочетание недержания мочи и расстройств мочеиспускания у женщин. Поэтому устранение инконтиненции любой процедурой из класса малоинвазивной имплантации синтетической ленты не только не решает всех вопросов, но и не может предотвратить в будущем развитие расстройств мочеиспускания, которые могут быть определены как *de novo*, следовательно, консервативная комбинированная терапия может использоваться с весьма хорошей перспективой в отдаленном катамнезе.

Исходя из самой концепции диагностики и лечения комбинированной формы недержания мочи у женщин, возникновение или возобновление клинической симптоматики расстройств мочеиспускания в послеоперационном периоде, если рассматривать с позиции НФМ, вполне закономерный процесс. С помощью малоинвазивной процедуры практически всегда можно устранить недержание мочи при напряжении, но расстройства мочеиспускания, протекающие как ГАМП, могут остаться или даже сформироваться впервые в послеоперационном периоде. В этом случае назначение и длительное ведение пациенток на М-холинолитике является не просто обоснованным, но и достаточно безопасным. Если при оперативном вмешательстве не созданы затрудненные условия для опорожнения мочевого пузыря по типу инфравезикальной обструкции, то назначение препаратов из группы М-холинолитиков позволит нивелировать расстройства мочеиспускания. Поэтому в отдельных случаях такое назначение может быть не просто длитель-

ным, а пожизненным. Закономерный процесс уменьшения емкости мочевого пузыря [5, 6] с возрастом приводит не только к поллакиурии, но и к уменьшению потоков мочи. Поскольку при малых объемах заполнения не происходит необходимого открытия шейки мочевого пузыря, и, как следствие, при домашней урофлоуметрии в естественных условиях объективно регистрируется низкий поток. Остановив уменьшение среднеэффективного объема, вполне реально остановить и тенденцию к формированию обструктивного мочеиспускания у пациенток пожилого возраста, если, разумеется, нет сформировавшейся вследствие операции инфравезикальной обструкции. Именно поэтому, учитывая отдаленную перспективу, необходимо устанавливать синтетическую ленту, «свободной от натяжения».

Следовательно, терапия с применением М-холинолитика (троспия хлорид, Спазмекс®) как в комбинации с α_1 -АБ, так и без него, может иметь реальный смысл при длительном ведении женщин в послеоперационном периоде. Спазмекс® – четвертичный амин, в отличие от третичных аминов не проникает через гематоэнцефалический барьер и поэтому характеризуется лучшим профилем безопасности.

Заключение

Операция синтетического слинга позволяет при правильном отборе устранить стрессовое недержание мочи у женщин. Вместе с этим, пациенткам, имеющим комбинированную форму инконтиненции (недержание мочи при напряжении и императивные расстройства мочеиспускания), необходимо проводить коррекцию как перед проведением оперативного лечения, так и после. В этом плане операция ТСС имеет очень большие перспективы применения. Назначение консервативной терапии с помощью М-холинолитика троспия хлорида (Спазмекс®) в случаях, когда есть необходимость коррекции синдрома ГАМП, является надежным и безопасным способом ведения пациенток в послеоперационном периоде, позволяет существенно улучшить качество жизни и устранить возникающие с возрастом расстройства мочеиспускания.

Литература/References

1. Ulmsten U et al. A multicenter study of tension-free vaginal tape (TVT) for surgical treatment of stress urinary incontinence. *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunctions* 1998; 9 (4): 210–3.
2. Soulie M et al. Repair of female urinary incontinence with prolene "TVT": preliminary results of a multicenter and prospective survey. *Source. Prog Urol* 2000; 10 (4): 622–8.
3. Jomaa M. Combined tension-free vaginal tape and prolapse repair under local anaesthesia in patients with symptoms of both urinary incontinence and prolapse. *Gynecol Obstet Invest* 2001; 51 (3): 184–6.
4. Gordon D et al. Combined genitourinary prolapse repair and prophylactic tension-free vaginal tape in women with severe prolapse and occult stress urinary incontinence: preliminary results. *Urology* 2001; 58 (4): 547–50.
5. Вишневецкий Е.Л. и др. Урофлоуметрия. М.: Печатный город, 2004. / Vishnevskii E.L. i dr. Uroflowmetriia. M.: Pechatnyi gorod, 2004. [in Russian]
6. Данилов В.В., Лоран О.Б. Диагностика и лечение стрессовой и смешанных форм недержания мочи у женщин. Владивосток: Океанские вести, 2012. / Danilov V.V., Loran O.B. Diagnostika i lechenie stressovoi i smeshannykh form nederzhanii mochi u zhenshchin. Vladivostok: Okeanskii vesty, 2012. [in Russian]
7. Данилов В.В. и др. Клинико-уродинамическое подтверждение нейрофизиологической модели гиперактивного мочевого пузыря. *Урология*. 2010; 4: 15–20. / Danilov V.V. i dr. Kliniko-urodinamicheskoe podtverzhdienie neurofiziologicheskoi modeli giperaktivnogo mochevogo puzyria. *Urologija*. 2010; 4: 15–20. [in Russian]
8. Стаховская Л.В. и др. Эпидемиология инсульта в России по результатам территориально-популяционного регистра (2009–2010). Общие вопросы неврологии и психиатрии. 2013; 5: 4–10. / Stakhovskaia L.V. i dr. Epidemiologija insulta v Rossii po rezul'tatam territorial'no-populjatsionnogo registra (2009–2010). *Obschchie voprosy nevrologii i psikhiiatrii*. 2013; 5: 4–10. [in Russian]

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Данилов Вадим Валериевич – д-р мед. наук, проф. Института хирургии ФГБОУ ВО ТГМУ. E-mail: vadim_danilov@list.ru

Вольных Игорь Юрьевич – канд. мед. наук, зав. центром урологии и литотрипсии НУЗ «ОКБ на ст. Владивосток»

Данилов Валерий Вадимович – канд. мед. наук, врач-невролог, Центр «Патология мочеиспускания»

Данилов Виталий Вадимович – студент 6-го курса ФГБОУ ВО ТГМУ

Геморрагический цистит у женщин: эпидемиология, этиология, патогенез, диагностика

О.Б.Лоран[✉], Л.А.Синякова, Я.И.Незовибатько

ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России. 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1

[✉]olegloran@gmail.com

Геморрагический цистит (ГЦ) в структуре воспалительных заболеваний нижних мочевых путей составляет от 5 до 10%, в последнее время наметилась тенденция увеличения числа больных с указанным заболеванием. ГЦ может являться осложнением противоопухолевой химио- или лучевой терапии у пациентов со злокачественными опухолями органов малого таза. Однако наиболее часто ГЦ возникает у женщин, страдающих хронической герпес-вирусной инфекцией. Учитывая многообразие этиологических факторов, приводящих к возникновению ГЦ, имеют место различные патофизиологические механизмы развития заболевания, что требует индивидуального подхода, разработки алгоритмов обследования и ведения указанных пациентов. Статья включает обзор зарубежных и отечественных научных публикаций, посвященных эпидемиологии, этиологии, патогенезу и диагностике ГЦ.

Ключевые слова: геморрагический цистит, лучевая терапия, химиотерапия, циклофосфамид, полиомавирусы, вирус простого герпеса 1 и 2-го типа.

Для цитирования: Лоран О.Б., Синякова Л.А., Незовибатько Я.И. Геморрагический цистит у женщин: эпидемиология, этиология, патогенез, диагностика. Consilium Medicum. 2017; 19 (7): 50–55. DOI: 10.26442/2075-1753_19.7.50-55

Review

Hemorrhagic cystitis in women: epidemiology, etiology, pathogenesis, diagnosis

О.Б.Лоран[✉], Л.А.Синякова, Я.И.Незовибатько

Russian Medical Academy of Continuous Professional Education of the Ministry of Health of the Russian Federation. 125993, Russian Federation, Moscow, ul. Barrikadnaia, d. 2/1

[✉]olegloran@gmail.com

Abstract

Hemorrhagic cystitis (HC) in the structure of inflammatory diseases of the lower urinary tract occupies from 5 to 10%, and recently there has been a tendency to increase the number of patients with this disease. HC may be a complication of antitumor chemo- or radiation therapy in patients with malignant tumors of the pelvic organs. However, the most common HC occurs in women with chronic herpes-viral infection. Given the variety of etiological factors leading to the onset of HC, various pathophysiological mechanisms of the disease development take place, which requires an individual approach, the development of examination algorithms and the management of these patients. The article includes a review of foreign and domestic scientific publications on the epidemiology, etiology, pathogenesis and diagnosis of HC.

Key words: hemorrhagic cystitis, radiation therapy, chemotherapy, cyclophosphamide, polyomaviruses, herpes simplex virus type 1 and type 2.

For citation: Loran O.B., Sinyakova L.A., Nezovibatko Ya.I. Hemorrhagic cystitis in women: epidemiology, etiology, pathogenesis, diagnosis. Consilium Medicum. 2017; 19 (7): 50–55. DOI: 10.26442/2075-1753_19.7.50-55

Введение

Циститом болеют преимущественно женщины, что связано с анатомо-физиологическими и гормональными особенностями женского организма. В России ежегодно регистрируют 26–36 млн случаев цистита. В течение жизни острый цистит переносят 20–25% женщин, у каждой 3-й из них в течение года возникает рецидив заболевания.

Геморрагический цистит (ГЦ) – одна из форм цистита, главной отличительной особенностью которой считается появление на фоне дизурических явлений примеси крови в моче, определяемой на глаз (макрогематурия) или лабораторно (микрогематурия). Гематурия свидетельствует о значительной глубине повреждения многослойного эпителия (уротелия) слизистой оболочки мочевого пузыря (МП), а также распространении деструктивного процесса на эндотелий капилляров его микроциркуляторного русла [1, 2].

Доля ГЦ в общем числе случаев заболеваемости циститом невелика и составляет, по разным данным, от 5 до 10%. Однако данная форма цистита является одной из наиболее опасных и во всех случаях требует экстренной госпитализации в урологический стационар для исключения онкологических заболеваний органов мочевой (рак МП, папиллярные опухоли верхних мочевых путей) и репродуктивной (рак шейки матки) систем, мочекаменной болезни.

Эпидемиология и этиология

Этиология ГЦ включает в себя неинфекционные (лучевая – ЛТ, химиотерапия) и инфекционные (бактериальная, вирусная, грибковая инфекции) факторы.

Лучевой ГЦ

ЛТ – наиболее частая причина неинфекционного ГЦ у пациентов со злокачественными образованиями органов малого таза. По данным разных авторов, это осложнение возникает у 5–25% пациентов [3–6]. Ожидается, что внедрение в практику конформной радиотерапии и стереотаксической радиохирургии (кибернож, протонная терапия) со временем снизит заболеваемость лучевым ГЦ до 10% и менее [3]. Другие авторы считают, что в связи со старением населения [7] и тенденцией к расширению показаний для ЛТ у пациентов с онкологическими заболеваниями может возрасти заболеваемость лучевым ГЦ, несмотря на техническое совершенствование оборудования для доставки необходимой дозы облучения к очагу [6]. В зависимости от суммарной дозы и ширины поля облучения, количества фракций, режима ЛТ радиационная токсичность на МП может развиваться в процессе лечения или проявиться даже через 10 лет [3, 6, 8]. Медиана интервала между началом ЛТ и регистрацией ГЦ составляет 35,5 мес (в среднем 58 мес) [9]. J.Palou и соавт. в своем крупном ретроспективном исследовании установили, что из 156 пациентов с

лучевым ГЦ, получавших лечение с 1986 по 2014 г., на больных раком предстательной железы приходилось 90%, шейки матки – 6%, МП – 2%, прямой кишки – 1%, других органов – 1% [10]. Ретроспективное исследование S.Levenback и соавт. включает в общей сложности 1784 пациентки с раком шейки матки стадии T1b, получавших ЛТ в период с 1960 по 1989 г. В большинстве случаев пациенткам проводилась комбинированная дистанционная и внутривидовая ЛТ. Выявлены 116 (6,5%) пациенток с ГЦ, из которых у 59% были незначительные проявления гематурии, у 23% – хронический лучевой ГЦ, 18% потребовалась госпитализация для оказания медицинской помощи. Авторами установлено, что риск развития осложнений при лучевом ГЦ, требующих оперативного вмешательства или способных привести к летальному исходу, составляет 1,0, 1,4, 2,3% через 5, 10 и 20 лет соответственно [9].

Лекарственные препараты, вызывающие ГЦ

ГЦ может развиваться на фоне приема лекарственных препаратов, включая химиотерапевтические, наиболее часто возникает при использовании таких препаратов, как оксафосфоринные соединения – циклофосфамид и ифосфамид (синтетические аналоги), которые используются во многих протоколах химиотерапии онкологических заболеваний, неходжкинской лимфомы (как часть схемы СНОР), рака молочной железы [11]. Циклофосфамид также применяется при лечении некоторых системных заболеваний, таких как гранулематоз Вегенера и ревматоидный артрит. При использовании циклофосфамида частота развития ГЦ составляет от 2 до 40%, а токсичность зависит от дозы препарата. Побочные эффекты обычно наблюдаются после перорального приема более 90 г препарата и внутривенной дозы более 18 г. Чаще ГЦ встречается у пациентов, получающих внутривенное лечение.

Сообщалось, что бусульфамид (производное метансульфоновой кислоты), применяемый для лечения хронического миелолейкоза, вызывает ГЦ примерно у 16% пациентов, так же как и алкилирующие препараты, такие как тиотепа, темозоломид и 9-нитрокамптотецин (ингибитор топоизомеразы I) [12]. Пенициллин и его синтетические производные (метициллин, карбенициллин, тикарциллин, пиперациллин) [13] в редких случаях вызывают ГЦ.

В одном из исследований [14] представлены данные, что лечение даназолом, полусинтетическим анаболическим стероидом, 69 пациентов с наследственной ангиодистрофией вызвало ГЦ у 13 (19%) больных. Интересно, что появление ГЦ у этих пациентов последовало после многолетнего бессимптомного лечения препаратом. Гематурия развивалась через 30–77 мес терапии и почти во всех случаях исчезала после прекращения приема препарата.

Инфекция

Независимо от предполагаемых этиологических агентов, инфекционную этиологию следует искать в рамках первоначальной оценки, даже в условиях радиационного или химического воздействия, поскольку инфекция может служить фактором усиления клинических проявлений. Бактериальные, грибковые, паразитарные и особенно вирусные инфекции МП у пациентов с ослабленным иммунитетом часто осложняются кровотечением.

Самой распространенной причиной цистита является бактериальная инфекция, также цистит может быть вирусной этиологии. Более 50% женщин переносят хотя бы один эпизод инфекции мочевых путей в течение своей жизни, 20–30% пациенток испытывают рецидив в течение 3 мес после первого эпизода инфекции мочевых путей, около 10–20% из них страдают рецидивирующим циститом в течение всей жизни. Диагноз «рецидивирующий цистит» подразумевает 2 обострения цистита в течение 6 мес или 3 обострения в течение года [15]. Именно рецидиви-

рующий цистит – фактор риска дальнейшего развития геморрагических проявлений. Наиболее частыми бактериальными возбудителями цистита, в том числе ГЦ, являются *Escherichia coli* (70–95% случаев) и *Staphylococcus saprophyticus* (5–10%). Иногда обнаруживаются другие возбудители семейства *Enterobacteriaceae*: *Proteus mirabilis* и *Klebsiella* spp. [16, 17].

Дети и пациенты с ослабленным иммунитетом чувствительны к развитию вирусного ГЦ. Вызывают ГЦ полиомавирус человека 1 (ВК-вирус) [18–25], аденовирус 7, 11, 34 и 35-го типов [26–28], цитомегаловирус [29–31], полиомавирус человека 2 (JS-вирус) [31] и вирус простого герпеса 1 и 2-го типов [32, 33]. Полиомавирус часто встречается у детей и бессимптомно локализуется в почках и других органах. Когда иммунная система скомпрометирована (как у людей, подвергшихся химиотерапии или иммуносупрессии после трансплантации костного мозга, стволовых клеток и паренхиматозных органов), вирус реактивируется, что может приводить к развитию ГЦ. Сообщается, что полиомавирус вызывает ГЦ у 5,7–7,7% реципиентов трансплантата костного мозга. Клиническая манифестация ВК-вируса развивается в сроки от 1 до 4 мес после трансплантации.

Исследование, включающее 339 пациентов, перенесших аллогенную трансплантацию гемопоэтических стволовых клеток, выявило 24% заболеваемость ГЦ, ассоциированного с полиомавирусом. Авторы исследования выявили 3 клинических фактора, связанных с ГЦ у этих пациентов: миелоаблативное кондиционирование, вирусемия цитомегаловируса и острую болезнь трансплантата против хозяина [34].

В исследовании L.Lunde и соавт. 1321 аллогенного реципиента после трансплантации гемопоэтических клеток у 219 (16,6%) развился ГЦ. ВК-вирус выявлен у 109 (90%) пациентов с ГЦ при медиане в 22 дня [35].

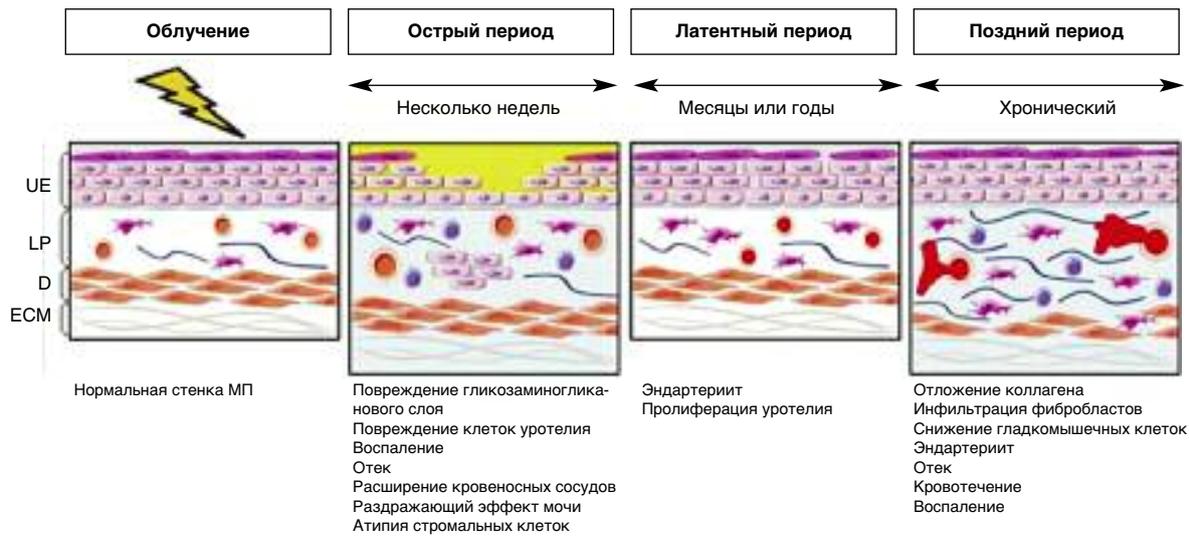
В Польше изучалась этиология ГЦ у 102 детей, которым была проведена аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток. Схема подготовки больных к трансплантации костного мозга состояла из высокодозной химиотерапии (n=83) или тотального облучения тела (n=19). С целью выявления вирусов выполнялась полимеразная цепная реакция (ПЦР) мочи и сыворотки крови всем пациентам. Вирусная ДНК была обнаружена в моче 56 (54,9%) детей: ВК-вирус у 48 (47%); JS-вирус – 4 (3,9%); аденовирус – у 4 (3,9%). ГЦ наблюдался у 26 (25,5%) детей. У всех детей была обнаружена вирусемия: ВК-вирус у 21 (80,8%) ребенка, аденовирус – 4 (14,4%) и JS-вирус – у 1 (3,8%) [36].

Патогенез

Лучевой ГЦ

Повреждение МП при лучевом ГЦ развивается по определенному пути, представленному на рис. 1. Ионизирующее излучение приводит как к ранней, так и поздней гибели клеток. Под влиянием радиации вода распадается на свободные радикалы кислорода, этот процесс получил название радиолитического распада. Образовавшиеся свободные радикалы кислорода вызывают повреждение клеточной мембраны путем перекисного окисления липидов, приводя к немедленной гибели клеток либо к генетическому повреждению путем воздействия на ДНК. В то же время генетическое повреждение может быть вызвано прямым поглощением излучения ДНК. Таким образом, излучение большой энергии приводит к мутации или сбою репликации и в конечном итоге к гибели клетки. Этот принцип лежит в основе ЛТ, направленной против раковых клеток. В связи с медленным клеточным обменом МП особенно чувствителен к излучению. Лучевая терапия вызывает повреждение МП на нескольких уровнях. Ранние симптомы вызваны повреждением гликозаминогликанового слоя и уротелия [37, 38]. Из-за потери этого защитного барьера моча может вы-

Рис. 1. Этапы развития лучевого ГЦ (3 периода): острый обратимый воспалительный период, латентный бессимптомный период, поздний хронический воспалительный период. Каждый период характеризуется специфическими патологическими изменениями [40].



Примечание. EU – уротелий, LP – собственная пластинка, D – детрузор, ECM – внеклеточный матрикс.

зывать раздражение и воспалительную реакцию стенки МП. Во время латентного периода симптомы, возникающие в острой стадии, разрешаются, однако патологический процесс не купируется, а приобретает вялотекущий характер. В период позднего ответа симптомы бывают вызваны повреждением сосудов и гладкомышечных клеток. Ионизирующее излучение патологически влияет на сосуды стенки МП, вызывая микроскопический прогрессирующий облитерирующий эндартериит, который приводит к ишемии слизистой оболочки МП и ее изъязвлению, что является причиной кровотечения [39]. В поврежденных участках МП развивается неоваскуляризация, создающая характерную цистоскопическую картину. Новообразованные сосуды более хрупкие и кровоточат при растяжении стенок МП, незначительной травме или малейшем раздражении слизистых оболочек. Происходит кровоизлияние в подслизистую оболочку и выраженная макрогематурия. Потеря клеток гладкой мускулатуры приводит к отложению коллагена, в результате чего снижается сократительная способность МП [40].

ГЦ, ассоциированный с химиотерапией

Среди существующих химиопрепаратов циклофосфамид и ифосфамид наиболее часто вызывают ГЦ.

Циклофосфамид под действием микросомальных клеток печени распадается на гидроксициклофосфамид, который затем превращается в альдофосфамид. Он подвергается дальнейшему метаболизму в фосфорамид (активный противоопухолевый метаболит) и акролеин, который не обладает значительной противоопухолевой активностью, но токсичен для уротелия [41]. Аналогично ифосфамид метаболизируется в ифосфорамид и акролеин.

Этот альдегид также является основным компонентом сигаретного дыма и обугленного мяса.

В эксперименте на мышах акролеин вызывал высвобождение медиаторов воспаления, таких как фактор некроза опухоли α , интерлейкин-1 β и эндогенный оксид азота, вызывающие отек слизистой оболочки МП, сосудистое расширение и повышенную хрупкость капилляров, приводящие к кровотечениям [42].

Доказано, что акролеин может непосредственно механически расщеплять белки и разрушать нити ДНК, учитывая, что он имеет реакционноспособный ненасыщенный остаток альдегида, вызывающий гибель клеток [43]. Кроме того, акролеин увеличивает количество активных

форм кислорода в уротелии, катализируя реакцию глутатиона с пропиональдегидом, который активирует апоптотический путь (NF- κ B) и взаимодействует с несколькими ферментами, прежде всего ксантиноксидазой и альдегиддегидрогеназой, с образованием супероксидных радикалов, таких как пероксинитрит [44]. Пероксинитрит вызывает односторонние разрывы ДНК, активируя гены репарации ДНК, происходит истощение никотинамидадениндинуклеотида и аденозинтрифосфата, источников энергии клетки [45]. Этот порочный цикл продолжается до тех пор, пока все источники энергии не истощатся и синтез белка уже станет невозможным, в этот момент клетка погибает. Акролеин экскретируется в неизменном виде с мочой, поэтому МП, являющийся резервуаром для мочи, наиболее уязвим из-за длительного воздействия акролеина на уротелий. Так как акролеин разрушает уротелий, лежащие в основе гладкомышечные волокна и кровеносные сосуды детрузора подвергаются воздействию мочи, что приводит к дальнейшей гибели клеток. В хронических случаях прогрессирующий фиброз стенки может приводить к образованию фиброзного микроцистита [46, 47].

Вирусный ГЦ

Полиомавирусы относятся к семейству *Polyomaviridae*, состоящему из 4 родов и 68 видов. Одни из самых малоизученных вирусов на сегодня. Имеется достоверная информация о 13 видах полиомавирусов, поражающих людей. Наиболее изучены из них ВК-вирус и JC-вирус. С 2016 г. названия «ВК-вирус» и «JC-вирус», которые соответствовали инициалам больных, у которых они были впервые обнаружены в 1971 г., считаются устаревшими. В настоящее время в научной литературе применяются следующие названия указанных вирусов: «полиомавирус человека 1» и «полиомавирус человека 2». Полиомавирусы широко распространены в человеческой популяции, антитела к ним присутствуют более чем у 80% взрослого населения. После первичного полиомавирусного инфицирования у человека развивается пожизненная персистентная инфекция, которая не опасна. Так как тропизм полиомавируса направлен преимущественно на эпителий мочевыделительной системы, у людей с иммунодефицитом вирус может вызвать ГЦ [48].

Предполагают, что инфицирование МП вирусом происходит гематогенно. Вирус нарушает функцию нервной и

Рис. 2. Ультразвуковая картина утолщения стенки МП с отеком, воспалительной реакцией вокруг стенки МП, гиперваскуляризацией со сгустками в полости МП [55].



Рис. 3. Ультразвуковая картина утолщения стенки МП за счет отека слизистой и подслизистой стенок МП, гиперваскуляризации [55].



сосудистой системы, вызывает микроциркуляторные нарушения в стенке МП. Вирусный цистит может стать фоном для развития бактериального воспаления МП [49].

Однако наиболее часто ГЦ развиваются у пациентов, пораженных вирусом простого герпеса 2-го типа (генитальный герпес). Кроме этого, ГЦ может быть вызван вирусом простого герпеса 1-го типа [50].

Диагностика

Клиническая картина ГЦ характеризуется болезненным учащенным мочеиспусканием малыми порциями, императивными позывами, гематурией. Как правило, это терминальная или тотальная гематурия разной степени выраженности, начиная от микрогематурии (7–53%) и заканчивая интенсивной макрогематурией (0,6–15%) с бесформенными сгустками вплоть до тампонады МП [51]. Настороженность должна вызывать безболевая гематурия, особенно с червеобразными сгустками, требующая обязательного исключения онкологического заболевания. Боли в поясничной области до начала гематурии характерны для мочекаменной болезни.

На основании выраженности гематурии M.Droller и соавт. была предложена шкала оценки тяжести геморрагического цистита [52, 53]. Основное использование шкалы – стандартизация научных исследований, посвященных ГЦ:

0 – отсутствие ирритативной симптоматики или кровотечения;

1 – микрогематурия;

2 – макрогематурия;

3 – макрогематурия с небольшими сгустками;

4 – массивная макрогематурия, требующая отмывания сгустков, способных вызвать тампонаду МП.

Большую диагностическую ценность имеет анамнез жизни больного. В беседе с пациентом следует узнать о наличии в анамнезе рецидивирующего цистита, мочекаменной болезни, верифицированных онкологических, гематологических заболеваний, инфекций, передаваемых половым путем, лабиального или генитального герпеса, других вирусных заболеваний, наличии контакта с больными туберкулезом. Лекарственный анамнез должен включать в себя информацию об использовании пациентом антикоагулянтов, дезагрегантов, химиопрепаратов, иммуносупрессоров. Больные, перенесшие ЛТ, трансплантацию органов и тканей, в большинстве случаев хорошо осведомлены о своей истории болезни.

При осмотре пациентов особое внимание следует уделить пальпации МП: переполненный МП определяется над лоном, притупление перкуторного звука над лоном характерно для наличия сгустков, тампонирующих полость МП.

Все женщины должны быть осмотрены на гинекологическом кресле в зеркалах с целью исключения гинекологических заболеваний.

Лабораторная диагностика включает общий анализ крови, общий анализ мочи, анализ мочи по Нечипоренко, биохимический анализ крови, бактериологическое исследование мочи, цитологическое исследование мочи на атипичные клетки, коагулограмму.

При интенсивной макрогематурии следует обратить внимание на показатели гемоглобина и гематокрита.

Отсутствие лейкоцитурии, наличие до 2 тыс. лейкоцитов в 1 мл мочи, стерильный бактериологический анализ мочи дают основание заподозрить вирусную природу ГЦ или неинфекционный ГЦ. Дальнейшее подтверждение вирусной этиологии заболевания и конкретного возбудителя осуществляется за счет иммуноферментного анализа крови с определением титра антител к предполагаемому вирусу (Enzyme-Linked Immunosorbent Assay – ELISA) [54] и ПЦР мочи в режиме реального времени. В основе ПЦР real time лежит принцип флуоресцентной детекции продуктов ПЦР непосредственно в ходе амплификации, что существенно снижает ложноположительные результаты [53].

При дифференциальной диагностике неочевидное значение имеют инструментальные методы исследования. Ультразвуковое исследование мочевыделительной системы с цветовым доплеровским картированием позволяет определить количество остаточной мочи, нарушение уродинамики, выявить сгустки в МП, предположить наличие опухоли МП (пристеночные образования).

Ультразвуковыми признаками ГЦ являются утолщение стенки МП за счет отека слизистой и/или подслизистой оболочек, снижение четкости контура МП, гиперваскуляризация, сгустки в полости МП (рис. 2, 3) [55].

При подозрении на наличие мочекаменной болезни пациенту показано выполнение мультиспиральной компьютерной томографии мочевыделительной системы. Для исключения папиллярных опухолей верхних мочевых путей применяется мультиспиральная компьютерная томография с внутривенным усилением или магнитно-резонансная урография. При получении сомнительных результатов выполняется уретеропиелоскопия.

Рис. 4. Ткань МП с распадом клеточных ядер и включениями вируса герпеса [56].

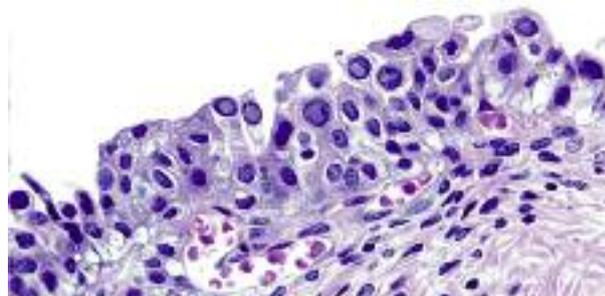
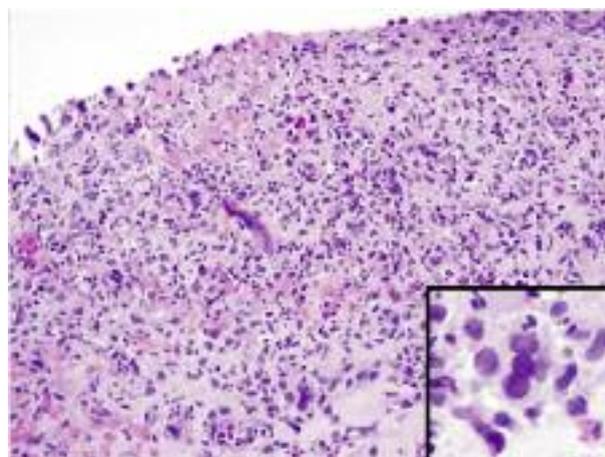


Рис. 5. Гистологическая картина папиломавируса человека 1 (BK-вируса) [56].



В период ремиссии пациентам проводится цистоскопия, при выявлении патологических участков – щипковая биопсия стенки МП. Цистоскопическая картина при ГЦ характеризуется усилением сосудистого рисунка, участками гиперемии слизистой МП, кровоточащей при контакте с цистоскопом. Гистологическое исследование биоптатов стенки МП позволяет подтвердить вирусную природу ГЦ и установить окончательный диагноз (рис. 4, 5) [56].

Литература/References

- Haldar S, Dru C, Bhowmick NA. Mechanisms of hemorrhagic cystitis. *Am J Clin Exp Urol* 2014; 2 (3): 199–208.
- Manikandan R, Kumar S, Lalgudi N, Dorairajan, Hemorrhagic cystitis: A challenge to the urologist. *Indian J Urol* 2010; 26 (2): 159–66.
- Basler J, Kim E. Hemorrhagic Cystitis. *Medscape*, 2016.
- Crew JP, Jephcott CR, Reynard JM. Radiation-induced haemorrhagic cystitis. *Eur Urol* 2001; 40 (2): 111–23.
- Chong KT, Hampson NB, Corman JM. Early hyperbaric therapy improves outcome for radiation-induced hemorrhagic cystitis. *Urology* 2005; 65: 649–53.
- Liem X, Saad F, Delouya G. A Practical Approach to the Management of Radiation-Induced Hemorrhagic Cystitis. *Drugs* 2015; 75 (13): 1471–82.
- Boyle P, Levin B. World cancer report. Lyon: IARC Press, 2008.
- Denton AS, Clarke N, Maher J. Non-surgical interventions for late radiation cystitis in patients who have received radical radiotherapy to the pelvis. *Cochrane Database Syst Rev* 2002; CD001773.
- Levenback C, Eifel PJ, Burke TW et al. Hemorrhagic cystitis following radiotherapy for stage Ib cancer of the cervix. *Gynecol Oncol* 1994; 55 (2): 206–10.
- Palou J, Pisano F, Esquena S et al. Natural history and predictive factors for hospitalization in patients with radiation cystitis. Results from a large retrospective study. *J Urol* 2016; 195 (Suppl. 4): e956–e957.
- Korkmaz A, Topal T, Oter S. Pathophysiological aspects of cyclophosphamide and ifosfamide induced hemorrhagic cystitis; implication of reactive oxygen and nitrogen species as well as PARP activation. *Cell Biol Toxicol* 2007; 23: 303–12.
- Islam R, Issacson BJ, Zickerman PM et al. Hemorrhagic cystitis as an unexpected adverse reaction to temozolomide: Case report. *Am J Clin Oncol* 2002; 25: 513–4.
- Marx CM, Alpert SE. Ticarcillin-induced cystitis. Cross reactivity with related penicillin. *Am J Dis Child* 1984; 138: 670–2.
- Andriole GL, Brickman C, Lack EE et al. Danazol-induced cystitis: an undescribed source of hematuria in patients with hereditary angioneurotic edema. *J Urol* 1986; 135 (1): 44–6.
- Naber KG et al. Surveillance study in Europe and Brazil on clinical aspects and Antimicrobial Resistance Epidemiology in Females with Cystitis (ARESC): implications for empiric therapy. *Eur Urol* 2008; 54 (5): 1164–75.
- Naber K, Scaeffler A, Heyns C et al. *Urogenital Infections*. 2010.
- Erard V, Storer B, Corey L et al. BK virus infection in haematopoietic stem cell transplant recipients: Frequency, risk factors and association with post engraftment haemorrhagic cystitis. *Clin Infect Dis* 2004; 39: 1861–5.
- Azzi A, Ciappi S, De Santis R et al. Hemorrhagic cystitis associated with BKV in patients with refractory acute lymphoblastic leukemia. *Am J Hematol* 1996; 52 (2): 121–2.
- Azzi A, Fanci R, Bosi A et al. Monitoring of polyomavirus BK viraemia in bone marrow transplantation patients by DNA hybridization assay and by polymerase chain reaction: an approach to assess the relationship between BK viraemia and hemorrhagic cystitis. *Bone Marrow Transplant* 1994; 14 (2): 235–40.
- Bedi A, Miller CB, Hanson JL et al. Association of BK virus with failure of prophylaxis against hemorrhagic cystitis following bone marrow transplantation. *J Clin Oncol* 1995; 13 (5): 1103–9.
- Erard V, Kim HW, Corey L et al. BK DNA viral load in plasma: evidence for an association with hemorrhagic cystitis in allogeneic hematopoietic cell transplant recipients. *Blood* 2005; 106 (3): 1130–2.
- Giraud G, Bogdanovic G, Priftakis P et al. The incidence of hemorrhagic cystitis and BK-viraemia in allogeneic hematopoietic stem cell recipients according to intensity of the conditioning regimen. *Haematologica* 2006; 91 (3): 401–4.
- Mylonakis E, Goes N, Rubin RH et al. BK virus in solid organ transplant recipients: an emerging syndrome. *Transplantation* 2001; 72 (10): 1587–92.
- Mori Y, Miyamoto T, Kato K et al. Different risk factors related to adenovirus or BK virus-associated hemorrhagic cystitis following allogeneic stem cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* 2011; 31.
- Haines HL, Laskin BL, Goebel J et al. Blood, and not urine, BK viral load predicts renal outcome in children with hemorrhagic cystitis following hematopoietic stem cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* 2011; 17 (10): 1512–9.
- Hoffman JA, Shah AJ, Ross LA, Kapoor N. Adenoviral infections and a prospective trial of cidofovir in pediatric hematopoietic stem cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* 2001; 7 (7): 388–94.
- Hofland CA, Eron LJ, Washecka RM. Hemorrhagic adenovirus cystitis after renal transplantation. *Transplant Proc* 2004; 36 (10): 3025–7.
- Ison MG. Adenovirus infections in transplant recipients. *Clin Infect Dis* 2006; 43 (3): 331–9.
- Spach DH, Bauwens JE, Myerson D et al. Cytomegalovirus-induced hemorrhagic cystitis following bone marrow transplantation. *Clin Infect Dis* 1993; 16 (1): 142–4.
- Tutuncuoglu SO, Yanovich S, Ozdemirli M. CMV-induced hemorrhagic cystitis as a complication of peripheral blood stem cell transplantation: case report. *Bone Marrow Transplant* 2005; 36 (3): 265–6.
- Focosi D, Kast RE. Hyaluronate and risperidone for hemorrhagic cystitis. *Bone Marrow Transplant* 2007; 39 (1): 57.
- McClanahan C, Grimes MM, Callaghan E, Stewart J. Hemorrhagic cystitis associated with herpes simplex virus. *J Urol* 1994; 151 (1): 152–3.
- Nguyen ML, Borochovit D, Thomas G et al. Hemorrhagic cystitis with herpes simplex virus type 2 in the bladder mucosa. *Clin Infect Dis* 1992; 14 (3): 767–8.
- Uhm J, Hamad N, Michelis FV et al. The risk of polyomavirus BK-associated hemorrhagic cystitis after allogeneic hematopoietic SCT is associated with myeloablative conditioning, CMV viremia and severe acute GVHD. *Bone Marrow Transplant* 2014; 49 (12).
- Lunde LE, Dasaraju S, Cao Q et al. Hemorrhagic cystitis after allogeneic hematopoietic cell transplantation: risk factors, graft source and survival. *Bone Marrow Transplant* 2015; 13.
- Gorczyńska E, Turkiewicz D, Rybka K et al. Incidence, clinical outcome, and management of virus-induced hemorrhagic cystitis in children and adolescents after allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* 2005; 11 (10): 797–804.
- Smit SG, Heyns CF. Management of radiation cystitis. *Nat Rev Urol* 2010; 7: 206–14.
- Payne H, Adamson A, Bahl A et al. Chemical and radiation induced haemorrhagic cystitis: current treatments and challenges. *BJU Int* 2013; 112: 885–97.
- Corman JM, McClure D, Pritchett R et al. Treatment of radiation induced hemorrhagic cystitis with hyperbaric oxygen. *J Urol* 2003; 169 (6): 2200–2.
- Zwaans BM, Chancellor MB, Lamb LE. Modeling and treatment of radiation cystitis. *Urology* 2015; DOI: 10.1016/j.urology.2015.11.001

41. Schoenike SE, Dana WJ. Ifosfamide and mesna. *Clin Pharm* 1990; 9: 179–91.
42. Ribeiro RA, Freitas HC, Campos MC et al. Tumor necrosis factor-alpha and interleukin-1 beta mediate the production of nitric oxide involved in the pathogenesis of ifosfamide induced hemorrhagic cystitis in mice. *J Urol* 2002; 167: 2229–34.
43. Korkmaz A, Topal T, Oter S. Pathophysiological aspects of cyclophosphamide and ifosfamide induced hemorrhagic cystitis; implication of reactive oxygen and nitrogen species as well as PARP activation. *Cell Biol Toxicol* 2007; 23: 303–12.
44. Gomes TN, Santos CC, Souza-Filho MV et al. Participation of TNF-alpha and IL-1 in the pathogenesis of cyclophosphamide-induced hemorrhagic cystitis. *Braz J Med Biol Res* 1995; 28: 1103–8.
45. Beckman JS, Koppenol WH. Nitric oxide, superoxide, and peroxynitrite: the good, the bad, and ugly. *Am J Physiol* 1996; 271: 1424–37.
46. Kimura M, Tomita Y, Morishita H, Takahashi K. Presence of mucosal change in the urinary bladder in non hematuria patients with long-term exposure and/or accumulating high-dose cyclophosphamide. Possible significance of follow-up cystoscopy on preventing development of cyclophosphamide-induced hemorrhagic cystitis. *Urol Int* 1998; 61: 8–11.
47. Krane DM, Levine LA. Hemorrhagic cystitis. *AUA Update Series* 1992; XI: Lesson 31.
48. Амвросьева Т.В., Дедюля К.Л., Поклонская Н.В., Богущ З.Ф. Полиомавирусная инфекция человека: значение в патологии и генодиагностика. *Здравоохранение*. 2014; 10. / Амвросьева Т.В., Дедюля К.Л., Поклонская Н.В., Богущ З.Ф. Полиомавирусная инфекция человека: значение в патологии и генодиагностика. *Здравоохранение*. 2014; 10. [in Russian]
49. Скрыбин Г.Н., Александров В.П., Кореньков Д.Г., Назаров Т.Н. Циститы. Учебн. пособие. СПб., 2006. / Skriabin G.N., Aleksandrov V.P., Koren'kov D.G., Nazarov T.N. Tsistity. Uchebn. posobie. SPb., 2006. [in Russian]
50. Исаков В.А., Архипова Е.И., Исаков Д.В. Герпесвирусные инфекции человека. 2011. / Isakov V.A., Arkhipova E.I., Isakov D.V. Gerpesvirusnye infektsii cheloveka. 2011. [in Russian]
51. Talar-Williams C, Hijazi YM, Walther MM et al. Cyclophosphamide-induced cystitis and bladder cancer in patients with Wegener's granulomatosis. *Ann Intern Med* 1996; 124: 477–84.
52. Droller MJ, Saral R, Santos G. Prevention of cyclophosphamide-induced hemorrhagic cystitis. *Urology* 1982; 20: 256–8.
53. Radcliffe K, *European STD Guidelines*, 2004.
54. Paduch DA. Viral lower urinary tract infections. *Curr Urol Rep* 2007; 8: 324–35.
55. Zaleska-Dorobisz U, Biel A, Sokolowska-Dąbek D et al. Ultrasonography in the diagnosis of hemorrhagic cystitis – a complication of bone marrow transplantation in pediatric oncology patients. *J Ultrason* 2014; 14 (58): 258–72.
56. Epstein J, Reuter V, Amin M. *Biopsy Interpretation of the Bladder*. 2nd edition, 2011.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Лоран Олег Борисович – акад. РАН, д-р мед. наук, проф., зав. каф. урологии и хирургической андрологии ФГБОУ ДПО РМАНПО. E-mail: olegloran@gmail.com

Синякова Любовь Александровна – д-р мед. наук, проф. каф. урологии и хирургической андрологии ФГБОУ ДПО РМАНПО, врач-уролог высшей категории. E-mail: l.a.sinyakova@mail.ru

Незовибацько Яков Игоревич – аспирант, ст. лаборант каф. урологии и хирургической андрологии ФГБОУ ДПО РМАНПО. E-mail: post.jacob@gmail.com

Применение радонотерапии в комплексном лечении и реабилитации больных с хроническим циститом

А.И.Неймарк^{✉1}, Б.А.Неймарк¹, А.С.Колтаков², И.В.Каблова¹, Н.А.Ноздрачев¹, Ю.С.Кондратьева¹

¹ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет» Минздрава России. 656038, Россия, Барнаул, пр. Ленина, д. 40;

²АО «Курорт Белокуриха». 659900, Россия, Алтайский край, Белокуриха, ул. Славского, д. 9

[✉]urologagmu@mail.ru

Проблема терапии хронического цистита остается одной из самых непростых задач урологии. Санаторно-курортное лечение во многом позволяет решать эту проблему, однако не всегда удается полностью купировать симптомы заболевания. Применение растительных препаратов позволяет улучшать результаты терапии. Нами проведено исследование, направленное на выявление наиболее результативного лечения пациенток с хроническим циститом на санаторно-курортном этапе. В результате данной работы мы пришли к выводу, что сочетание санаторно-курортного лечения с применением радоновых вод и растительного лекарственного препарата Канефрон® Н позволяет добиться наибольшего клинического эффекта в ведении пациенток с данной патологией.

Ключевые слова: цистит, радоновая вода, Канефрон Н, санаторно-курортное лечение.

Для цитирования: Неймарк А.И., Неймарк Б.А., Колтаков А.С. и др. Применение радонотерапии в комплексном лечении и реабилитации больных с хроническим циститом. Consilium Medicum. 2017; 19 (7): 56–59. DOI: 10.26442/2075-1753_19.7.56-59

Short survey

Radon therapy in complex treatment and rehabilitation of patients with chronic cystitis

A.I.Neymark^{✉1}, B.A.Neymark¹, A.S.Koltakov², I.V.Kablova¹, N.A.Nozdrachev¹, Yu.S.Kondrateva¹

¹Altai State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation. 656038, Russian Federation, Barnaul, pr. Lenina, d. 40;

²Resort Belokurikha. 659900, Russian Federation, Altai Krai, Belokurikha, ul. Slavskogo, d. 9

[✉]urologagmu@mail.ru

Abstract

The problem of chronic cystitis therapy remains one of the most difficult tasks of urology. Sanatorium treatment in many ways makes it possible to solve this problem, but it is not always possible to completely stop the symptoms of the disease. The use of herbal preparations can improve the results of therapy. We conducted a study aimed at identifying the most effective treatment for patients with chronic cystitis at a sanatorium-resort stage. As a result of this work, we came to the conclusion that a combination of spa treatment with the use of radon waters and herbal medicine Canephron® N allows to achieve the greatest clinical effect in the management of patients with this pathology.

Key words: cystitis, radon water, Canephron N, sanatorium treatment.

For citation: Neymark A.I., Neymark B.A., Koltakov A.S. et al. Radon therapy in complex treatment and rehabilitation of patients with chronic cystitis. Consilium Medicum. 2017; 19 (7): 56–59. DOI: 10.26442/2075-1753_19.7.56-59

Введение

В настоящее время ведется постоянный поиск новых методов и средств лечения часто встречающихся урологических заболеваний. Наибольшие сложности возникают при подборе оптимальной терапии хронических рецидивирующих заболеваний. Хронический цистит (ХЦ) – одно из самых распространенных заболеваний в практике врача-уролога, которое чаще диагностируется у женщин и локализуется преимущественно в слизистой оболочке мочевого пузыря [1, 2]. В течение жизни острый цистит переносят 20–25% пациенток, у каждой третьей из них в течение года возникает рецидив заболевания, а у 10% оно переходит в хроническую рецидивирующую форму. До 60% обращений к урологу связано с острым или рецидивирующим циститом [1, 2].

В настоящее время накоплен большой опыт санаторно-курортного лечения хронических воспалительных заболеваний, в том числе и ХЦ. Целями лечения цистита на курорте являются: клиническое улучшение, профилактика рецидивов, профилактика и лечение осложнений, улучшение качества жизни больного [3]. Немедикаментозное лечение на курорте включает в себя диету с исключением соленой, острой, раздражающей пищи. Питье, достаточное для поддержания суточного диуреза, – 2000–2500 мл (после разрешения дизурии). При рецидивирующем цистите – инстилляции препаратов в мочевой

пузырь вне стадии обострения [4, 5]. Данная схема ведения, к сожалению, не всегда позволяет полностью ликвидировать клинические и лабораторные изменения у пациенток с ХЦ [6]. В связи с чем нами проведена попытка улучшения результатов санаторно-курортного лечения с помощью включения в данный лечебный комплекс фитопрепарата Канефрон® Н. Канефрон® Н – это комбинированный растительный лекарственный препарат, который обладает диуретическим, противовоспалительным, спазмолитическим, антимикробным и нефропротекторным действием. Применение препарата Канефрон® Н способствует более быстрой регенеративной пролиферации [7].

Целью исследования стала оценка эффективности применения радонотерапии в комплексном лечении и реабилитации больных с ХЦ.

Материалы и методы

На базе урологического отделения санатория «Сибирь» проведено исследование с участием 60 женщин с ХЦ в возрасте от 35 до 65 лет (средний возраст 53±1,2 года).

Все пациентки неоднократно получали лечение как в амбулаторных, санаторно-курортных, так и в стационарных условиях. Терапия включала, в том числе, внутривезикулярные инстилляции колларгола, димексида, диоксидина, хлоргексидина. Длительность безрецидивного периода составила от 6 мес до 4 лет.

Диагностика заболевания проводилась на основании совокупности анамнестических и объективных клинических данных, результатов лабораторно-инструментальных методов, а также уродинамического обследования.

При первом обращении на каждую пациентку заводили специальную карту, в которой отмечали особенности анамнеза жизни и заболевания, данные дополнительных методов обследования. При сборе жалоб уделяли внимание интенсивности и выраженности болевого синдрома, частоте мочеиспускания, чувству неполного опорожнения мочевого пузыря. Анамнез заболевания включал его длительность, предшествующие заболеванию факторы, виды проводимого ранее лечения, а также их эффективность и длительность безрецидивного периода. Все пациентки были проконсультированы у гинеколога с целью уточнения сопутствующей патологии и выявления противопоказаний для радонотерапии и физиопроцедур.

Всем женщинам двукратно, до начала курса лечения и сразу по окончании, проводили комплексное обследование. Важным звеном в обследовании пациенток являлось уродинамическое исследование. Диагностику проводили на аппарате Urodyn 1000 производства компании Mediwatch (Великобритания). Урофлоуметрия – метод прямой графической регистрации динамики объемной скорости потока мочи во время акта мочеиспускания. По завершении обследования происходил автоматизированный анализ кривой с распечаткой на бумаге графических и цифровых данных. Полученные результаты оценены качественно и количественно. Обращали внимание на форму кривой, ее восходящую и нисходящую части. При количественной оценке определено шесть показателей: объем выделенной мочи (volume), время мочеиспускания (flow time), максимальная скорость мочеиспускания (Q_{max}), средняя скорость мочеиспускания (Q_{mean}), время достижения максимальной скорости мочеиспускания (TQ_{max}), общее время мочеиспускания (total time).

В течение всего 14-дневного курса лечения все пациентки вели дневники мочеиспускания. По данным о кратности мочеиспусканий и объеме выделенной мочи, количеству неотложных позывов и числу подтеканий исходно и в конце лечения судили о динамике процесса.

До начала лечения и сразу по окончании процедур все женщины заполняли тест-опросник для оценки симптомов гиперактивного мочевого пузыря, сопровождающих обострение цистита (Russian version of the OAB Awareness Tool).

До начала комплексного лечения всем пациенткам было выполнено ультразвуковое исследование мочевого пузыря для определения толщины его стенки, объема мочевого пузыря и остаточной мочи, пристеночных образований и дивертикулов.

Женщинам, участвующим в исследовании, было дважды проведено, до и после лечения, измерение уровня микроциркуляции мочевого пузыря методом лазерной доплеровской флоуметрии (ЛДФ) на анализаторе ЛАКК-2. Обследование проводилось в утренние часы, до прохождения процедур. Показания снимались на кожном датчиком с нижней вершины ромба Михаэлиса [8]. Оценивались три косвенных показателя микроциркуляции: среднее арифметическое (M), среднее квадратичное отклонение (σ) и коэффициент вариации (Kv %).

Параметр M – величина среднего потока крови в интервалах времени регистрации или среднеарифметическое значение показателя микроциркуляции, измеряется в перфузионных единицах (пф. ед). Чем выше параметр M , тем больше уровень перфузии тканей. Кроме того, повышение его величины может быть связано с явлениями застоя крови в веноулярном звене микроциркуляторного русла. Показатель, отражающий поток эритроцитов, среднеквадратическое отклонение (σ) – статистически значимые колебания скорости эритроцитов. Он также измеряется в перфу-

Таблица 1. Показатели дневников мочеиспускания												
Показатели	Дневник мочеиспускания											
	количество мочеиспусканий за сутки		суточный диурез, мл		объем мочеиспускания, мл		число неотложных позывов за сутки		число подтеканий за сутки		выпито за сутки, мл	
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
1-я группа, n=30 (минеральные ванны, инстилляции мочевого пузыря, гинекологические орошения)												
M±m	15,1±0,8	8,5±0,4	918,5±32,6	991,3±33,1	64,0±4,1	115,8±8,5	1,9±0,4	1,5±0,2	4,6±0,4	2,6±0,1	1224,0±43,8	1305,0±43,5
p	<0,001		0,158		<0,001		0,158		0,001		0,229	
2-я группа, n=30 (минеральные ванны, инстилляции мочевого пузыря, гинекологические орошения, препарат Канефрон)												
M±m	14,4±0,5	7,1±0,5	942,0±33,5	847,8±57,8	67,2±4,1	135,4±7,5	2,2±0,4	1,1±0,2	4,5±0,4	1,4±0,1	1253,5±46,6	1236,8±51,5
p	<0,001		0,255		<0,001		0,013		<0,001		0,891	
p ₁₋₂	0,974	0,167	0,915	0,330	0,892	0,807	0,594	0,022	0,999	<0,001	0,925	0,935

Примечание. Здесь и далее в табл. 2, 3: p – статистическая значимость различий между показателями до и после лечения; p₁₋₂ – статистическая значимость различий между 1 и 2-й группами.

зионных единицах и характеризует временную изменчивость микроциркуляции или колеблемость потока эритроцитов. Величина σ существенна для оценки состояния микроциркуляции, сохранности механизмов ее регуляции.

В анализе расчетных параметров целесообразно ориентироваться на соотношение величин M и σ , т.е. коэффициент вариации. Он характеризует соотношение между перфузией ткани и величиной ее изменчивости.

Все женщины в зависимости от вида проводимого лечения разделены на 2 группы по 30 человек. После обследования пациентки 1-й группы получали комплекс санаторно-курортного лечения, включающий радоновые ванны, №10 по схеме 3 дня ванны, 1 день перерыв, гинекологические орошения радоновой водой №10 ежедневно; инстилляции мочевого пузыря №10 ежедневно. Пациентки во 2-й группе дополнительно к комплексу санаторно-курортного лечения получали препарат Канефрон® Н по 2 драже 3 раза в день в течение 14 дней.

Результаты

Основными жалобами пациенток были боли в проекции мочевого пузыря, частое мочеиспускание малыми порциями мочи, чувство дискомфорта в уретре, неотложные позывы и подтекание мочи.

Показатели клинического анализа крови и общего анализа мочи у пациенток во всех группах были в пределах нормы.

Ультразвуковое исследование мочевого пузыря у всех участниц исследования не выявило органических изменений стенки мочевого пузыря и нарушений экоструктуры окружающих тканей.

По результатам анализа дневников мочеиспускания было установлено, что после лечения во 2-й группе уменьшилось количество мочеиспусканий за сутки, увеличился объем мочеиспусканий, уменьшилось число неотложных позывов (табл. 1). В 1-й группе также отмечено уменьшение симптомов, но менее выраженное по сравнению со 2-й группой.

Таблица 2. Показатели уродинамики												
Показатели	Объем (volume), мл		Время мочеиспускания (flow time), с		Максимальная скорость (Qmax), мл/с		Средняя скорость (Qmean), мл/с		Время достижения максимальной скорости (TQmax), с		Общее время (total time), с	
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
1-я группа, n=30 (минеральные ванны, инстилляции мочевого пузыря, гинекологические орошения)												
M±m	82,2±10,9	336,8±13,7	21,0±2,1	30,1±1,3	23,3±2,3	36,9±1,7	4,4±0,5	11,6±0,6	5,6±0,4	11,5±0,6	21,6±2,3	30,3±1,4
p	<0,001		0,001		<0,001		<0,001		<0,001		0,004	
2-я группа, n=30 (минеральные ванны, инстилляции мочевого пузыря, гинекологические орошения, препарат Канефрон)												
M±m	101,7±27,4	378,3±24,7	20,3±3,3	31,2±0,8	26,5±2,3	40,4±1,8	5,6±0,8	13,4±0,7	5,3±0,4	14,1±0,3	20,6±3,2	32,3±1,0
p	<0,001		0,004		<0,001		<0,001		<0,001		0,001	
p ₁₋₂	0,885	0,394	0,997	0,828	0,699	0,440	0,468	0,877	0,942	0,066	0,991	0,539

Таблица 3. Показатели микроциркуляции						
Показатели	Среднее арифметическое, M		Среднее квадратичное отклонение, σ		Коэффициент вариации, Kv %	
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
1-я группа, n=30 (минеральные ванны, инстилляции мочевого пузыря, гинекологические орошения)						
M±m	24,9±0,5	24,9±0,2	2,9±0,1	3,0±0,1	13,3±0,2	13,9±0,1
p	0,903		0,507		0,005	
2-я группа, n=30 (минеральные ванны, инстилляции мочевого пузыря, гинекологические орошения, препарат Канефрон)						
M±m	24,9±0,6	27,5±0,2	2,9±0,1	3,3±0,1	13,5±0,2	14,4±0,2
p	0,313		0,857		0,715	
p ₁₋₂	0,999	0,113	0,985	0,999	0,855	0,349

Во время исследования было установлено, что все пациентки имели нарушения уродинамики мочевыводящих путей и явления гиперактивности детрузора. Снижение скорости потока мочи свидетельствует о нарушении опорожнения мочевого пузыря, что является характерным признаком ХЦ. Удлинение показателей, характеризующих время мочеиспускания и снижение минимальной объемной скорости потока мочи, свидетельствуют о наличии обструктивного типа мочеиспускания, который зарегистрирован у 78,5–84% пациентов обеих групп.

После проведенного курса лечения по данным урофлоуметрии происходили увеличение объема и уменьшение времени мочеиспускания, возрастание максимальной и средней скорости мочеиспускания, уменьшение общего времени мочеиспускания во 2-й группе больных. При этом показатели достигали нормальных величин. В 1-й группе также отмечены увеличение объема и скорости мочеиспускания, уменьшение времени достижения максимальной скорости мочеиспускания и общего времени мочеиспускания, но менее выраженное по сравнению со 2-й группой. При этом показатели приблизились к нормальному уровню и не достигли контрольных величин (табл. 2). При этом нормальный тип мочеиспускания отмечен у всех пациентов 2-й группы и 68% – 1-й.

У всех участниц исследования было выявлено нарушение микроциркуляции в сегментарной зоне мочевого пузыря по данным ЛДФ разной степени выраженности (табл. 3). Анализ ЛДФ-граммы позволил выявить у них застойный тип нарушения микроциркуляции. У пациенток все три показателя были ниже нормальных значений. Отмечалось уменьшение тканевой перфузии и модуляции кровотока. Полученные результаты указывали на развитие выраженного стаза крови в микрососудах с резким ухудшением кровотока в стенке мочевого пузыря со снижением активного механизма микроциркуляции и повышением вазомоторной активности микрососудов.

У пациенток 1-й группы отмечена подобная тенденция изменения показателей микроциркуляции. Они приблизились к контрольной величине, но были ниже ее (см. табл. 3). У пациенток 2-й группы проведенная комплексная терапия способствовала нормализации показателя тканевой перфузии и восстановлению микроциркуляции в мочевом пузыре.

Ни одна из женщин, участвовавших в исследовании, за время лечения не отметила явлений непереносимости или побочных реакций на процедуры.

Обсуждение

По результатам исследования у женщин 2-й группы отмечено более выраженное уменьшение клинических проявлений заболевания, имело место восстановление уродинамики мочевыводящих путей, отмечалось устранение гиперактивности детрузора, о чем свидетельствуют показатели уродинамического исследования. Таким образом, комплексная консервативная терапия с применением препарата Канефрон® Н, проводимая в условиях курорта «Белокуриха», оказала благоприятный эффект на течение и исходы ХЦ у женщин. Он заключался в уменьшении клинических проявлений заболевания в виде увеличения объема выделяемой мочи, снижения частоты неотложных

позывов к мочеиспусканию, уменьшения количества мочеиспусканий. Эффективность проводимого лечения нашла отражение в показателях уродинамики. Нами отмечено снижение, а у больных 2-й группы исчезновение обструктивного типа мочеиспускания. Полученные положительные сдвиги уродинамики мы связываем с восстановлением микроциркуляции в стенке мочевого пузыря. Под влиянием комплексного лечения нами зарегистрированы усиление перфузии крови и объема кровотока в артериолах, снижение гипоксии и ишемии тканей, увеличение притока крови в систему микроциркуляции.

Заключение

Включение в комплекс лечения и реабилитации ХЦ препарата Канефрон® Н повышает эффективность проводимой терапии в санаторно-курортных условиях.

Выводы:

1. Комплексное консервативное лечение с использованием азотно-кремнистых ванн с радоносодержащей водой и гинекологические орошения ею, инстилляции в мочевой пузырь растворов антисептиков и включение препарата Канефрон® Н способствуют исчезновению клинической симптоматики у больных с ХЦ.
2. Восстановление уродинамики у пациенток с ХЦ на фоне комплексного лечения с применением радоносодержащей воды и препарата Канефрон® Н обусловлено улучшением микроциркуляции в стенке мочевого пузыря, ликвидацией нарушений перфузии крови, увеличением объема кровотока, снижением гипоксии и ишемии тканей.

Литература/References

1. Лоран О.Б. Хронический цистит у женщин. Врач. 1996; 8: 6–9. / Loran O.B. Khronicheskii tsistit u zhenshchin. Vrach. 1996; 8: 6–9. [in Russian]
2. Руководство по урологии. Под ред. Н.А.Лопаткина. М.: Медицина, 1998. / Rukovodstvo po urologii. Pod red. N.A.Lopatkina. M.: Meditsina, 1998. [in Russian]
3. Зайцев А.В., Касян Г.П., Спивак Л.Г. Цистит. Урология. 3-е прил. М., 2016; с. 22–3. / Zaitsev A.V., Kasian G.P., Spivak L.G. Tsistit. Urologia. 3-e pril. M., 2016; s. 22–3. [in Russian]
4. Лоран О.Б., Синякова Л.А., Косова И.В. Рецидивирующие инфекции мочевых путей. Алгоритм диагностики и лечения. М.: МИА, 2008. / Loran O.B., Siniakova L.A., Kosova I.V. Rettsidiviruiushchie infektsii mochevykh putei. Algoritm diagnostiki i lecheniia. M.: MIA, 2008. [in Russian]
5. Стрauchунский Л.С., Белоусов Ю.Б., Козлов С.Н. Практическое руководство по антибактериальной химиотерапии. М.: Боргес, 2002; с. 243–4. / Strachunskii L.S., Belousov Iu.B., Kozlov S.N. Prakticheskoe rukovodstvo po antimikrobnioi khimioterapii. M.: Borges, 2002; s. 243–4. [in Russian]
6. Кульчаева Е.В., Бреусов А.А. Эффективность уро-ваксома при рецидивирующих инфекционно-воспалительных заболеваниях мочеполовой системы. Урология. 2011; 4: 7–11. / Kul'chavenia E.V., Breusov A.A. Effektivnost' uro-vaksoma pri rettsidiviruiushchikh infektsionno-vospalitel'nykh zabolovaniakh mocheполовой системы. Urologia. 2011; 4: 7–11. [in Russian]
7. Sterner W, Hellsler E, Popp HO, Fischer H. Studies on the Effectiveness of Canephron in Renal Diseases – Pharmacological Investigations and Practical Experiences. Physikal. Medizin Rehabilitat 1973; 14: 239–58.
8. Неймарк А.И., Кондратьева Ю.С., Неймарк Б.А. Лазерная доплеровская флоуметрия при заболеваниях мочеполовой системы. М., 2011. / Neymark A.I., Kondrat'eva Iu.S., Neymark B.A. Lazernaia dopplerovskaia floumetriia pri zabolovaniakh mocheполовой системы. M., 2011. [in Russian]

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Неймарк Александр Израилевич – д-р мед. наук, проф., зав. каф. специализированной хирургии по урологии, травматологии и офтальмологии ФГБОУ ВО АГМУ. E-mail: urologagmu@mail.ru

Неймарк Борис Александрович – д-р мед. наук, проф., проф. каф. специализированной хирургии по урологии, травматологии и офтальмологии ФГБОУ ВО АГМУ. E-mail: urologagmu@mail.ru

Каблова Ирина Викторовна – канд. мед. наук, доц. каф. специализированной хирургии по урологии, травматологии и офтальмологии ФГБОУ ВО АГМУ. E-mail: urologagmu@mail.ru

Колтаков Александр Сергеевич – зав. урологическим отд-нием санатория «Сибирь» АО «Курорт Белокуриха», врач-уролог высшей категории

Ноздрачев Николай Александрович – канд. мед. наук, доц. каф. специализированной хирургии по урологии, травматологии и офтальмологии ФГБОУ ВО АГМУ. E-mail: nozdrachevuro@mail.ru

Кондратьева Юлия Сергеевна – д-р мед. наук, доц., зав. каф. дерматовенерологии, косметологии и иммунологии ФГБОУ ВО АГМУ. E-mail: julia_jsk@mail.ru

Емкость мочевого пузыря и фиброз детрузора как факторы прогноза клинического течения синдрома болезненного мочевого пузыря/интерстициального цистита

А.В.Зайцев[✉], О.А.Цыбуля, М.В.Ковылина, Р.А.Ибрагимов, Д.Ю.Пушкар

ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И.Евдокимова» Минздрава России. 127473, Россия, Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1

[✉]nauch.ot@mail.ru

Синдром болезненного мочевого пузыря/интерстициальный цистит является прогрессирующим заболеванием мочевого пузыря, приводящим к потере его емкости и выраженным тазовым болям. Этиология остается не вполне ясной, одной из причин считается нарушение целостности и проницаемости гликозаминогликанового слоя уротелия вследствие расстройства кровообращения. Лечение остается эмпирическим и мультидоменным. В связи с развитием фиброза детрузора в комплексную терапию на ранних стадиях заболевания следует включать препараты с антифибротным действием, например Лонгидазу.

Ключевые слова: синдром болезненного мочевого пузыря/интерстициальный цистит, фиброз детрузора, фиброгенез, Лонгидаза, эффективность.

Для цитирования: Зайцев А.В., Цыбуля О.А., Ковылина М.В. и др. Емкость мочевого пузыря и фиброз детрузора как факторы прогноза клинического течения синдрома болезненного мочевого пузыря/интерстициального цистита. Consilium Medicum. 2017; 19 (7): 60–64. DOI: 10.26442/2075-1753_19.7.60-64

Review

Bladder capacity and detrusor fibrosis as factors predicting the clinical course of the painful bladder/interstitial cystitis syndrome

A.V.Zaytsev[✉], O.A.Tsybulya, M.V.Kovylina, A.A.Ibragimov, D.Yu.Pushkar

A.I.Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry of the Ministry of Health of the Russian Federation. 127473, Russian Federation, Moscow, ul. Delegatskaia, d. 20, str. 1

[✉]nauch.ot@mail.ru

Abstract

Painful bladder syndrome / interstitial cystitis is a progressive disease of the bladder, leading to loss of its capacity and severe pelvic pain. Etiology remains unclear, one of the reasons is the violation of the integrity and permeability of the glycosaminoglycan layer of the urothelium due to circulatory disorders. Treatment remains empirical and multidomain. In connection with the development of detrusor fibrosis in complex therapy in the early stages of the disease should include drugs with antifibrotic action, for example, Longidaze.

Key words: painful bladder syndrome/interstitial cystitis, detrusor fibrosis, fibrogenesis, Longidaze, efficacy.

For citation: Zaytsev A.V., Tsybulya O.A., Kovylina M.V. et al. Bladder capacity and detrusor fibrosis as factors predicting the clinical course of the painful bladder / interstitial cystitis syndrome. Consilium Medicum. 2017; 19 (7): 60–64. DOI: 10.26442/2075-1753_19.7.60-64

Природа синдрома болезненного мочевого пузыря/интерстициального цистита (СБМП/ИЦ) остается до конца неизвестной. Среди этиологических факторов рассматриваются аутоиммунные, аллергические, инфекционные, неврологические, сосудистые заболевания, а также инфильтрация стенки мочевого пузыря повышенным количеством тучных клеток, повреждение защитного слоя муцина и воздействие на стенку мочевого пузыря токсических субстанций, содержащихся в моче. Многообразие симптомов и различия в восприимчивости пациентов к лечению указывают на полиэтиологичность заболевания [1]. Название ИЦ нередко фокусирует внимание исследователей лишь на мочевом пузыре, в то время как он может быть лишь местом сосредоточения действия различных этиологических факторов. ИЦ, первоначально считавшийся заболеванием мочевого пузыря, в настоящее время подразумевает хронический болевой синдром. Понимание этого и привело к попытке пересмотреть название заболевания. В данном контексте термин СБМП был признан более удачным новым названием для ИЦ, поскольку это название находится в одном ряду с названиями других тазовых болевых синдромов и не противоречит клиническим проявлениям данного синдрома и знаниям его патофизиологии.

СБМП/ИЦ – хроническое заболевание, при котором в биоптатах мочевого пузыря выявляется различная степень выраженности воспаления, фиброза детрузора и мастоцитоза. Клеточные механизмы воспаления при СБМП и процессы, приводящие к повреждению ткани и фиброзу, пока еще не совсем ясны [2, 3]. Вместе с тем результаты проведенных исследований показали, что фиброз и мастоцитоз детрузора связаны с необходимостью проведения разных видов лечения и предполагают неудачу стандартной терапии [4].

Продолжаются исследования, направленные на поиск биомаркеров СБМП. Представляют интерес полученные данные о значении гликопротеина YKL-40. Гликопротеин YKL-40 играет роль в процессах воспаления, усиливает трансформацию экстрацеллюлярного матрикса и фиброгенез в тканях. YKL-40 экспрессируется в разных типах клеток (например, тучных клетках, макрофагах, нейтрофилах, хондроцитах и гладкомышечных клетках сосудов) [5, 6]. Чрезмерная продукция YKL-40 может быть причиной накопления матрикса, приводящего к фиброзу ткани. Обнаружено увеличение концентрации YKL-40 в сыворотке крови и моче пациентов с СБМП. В частности, уровень данного гликопротеина был выше у пациентов с фиброзом детрузора по сравнению с теми, у которых он

Рис. 1. Распределение пациенток по количеству мочеиспусканий в сутки.

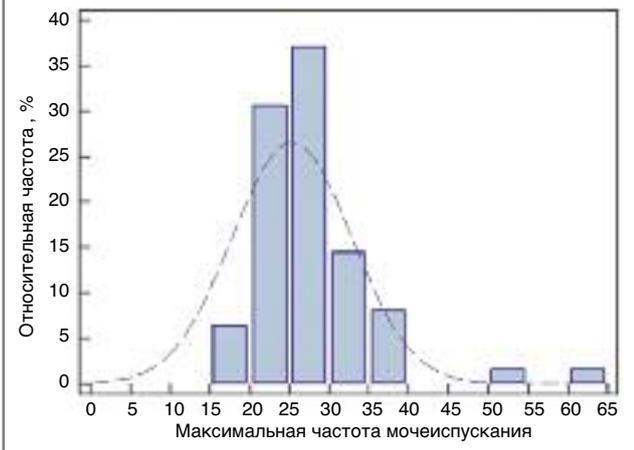
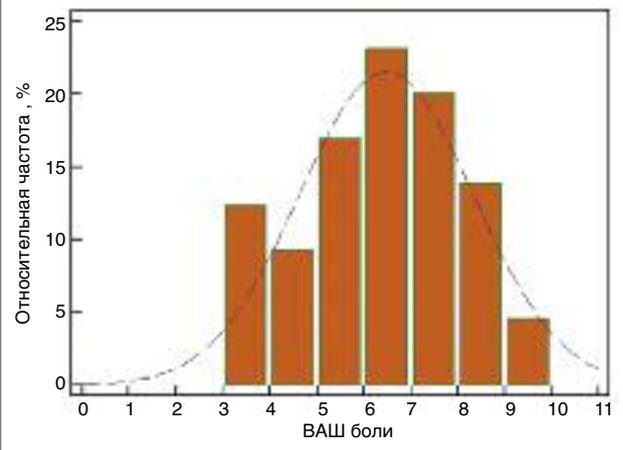


Рис. 2. Распределение пациенток по степени выраженности болевого синдрома.



не выявлялся. Степень фиброза детрузора ассоциирована с количеством YKL-40-позитивных клеток, тучных клеток и концентрации в моче YKL-40. Емкость мочевого пузыря обратно пропорционально коррелирует с количеством YKL-40-позитивных и тучных клеток. YKL-40 обнаружен в гранулах тучных клеток при иммуноэлектронной микроскопии детрузора мочевого пузыря. Согласно этим данным, тучные клетки экспрессируют и, вероятно, секретируют YKL-40 при СБМП.

Тучные клетки содержат в гранулах различные медиаторы (например, цитокины, лейкотриены, гистамин, гепарин) и могут синтезировать YKL-40. Поскольку тучные клетки экспрессируют YKL-40 и существенно связаны с фиброзом детрузора, предполагалось, что YKL-40 может рассматриваться как воспалительный медиатор при СБМП/ИЦ, секретируемый этими клетками. Вовлечение YKL-40 в воспалительный процесс в мочевом пузыре усиливает перестройку экстрацеллюлярного матрикса, приводящую к фиброгенезу [6, 7]. Существенное увеличение концентрации в сыворотке крови и моче YKL-40 у пациентов с СБМП/ИЦ, особенно с фиброзом детрузора, по сравнению со здоровыми людьми подтверждает эту теорию. По мнению авторов исследования, YKL-40 может использоваться в качестве неинвазивного биомаркера фиброза детрузора. До настоящего времени наличие фиброза детрузора можно подтвердить лишь результатами патоморфологического исследования биоптатов мочевого пузыря [8].

Снижение анатомической емкости мочевого пузыря менее 400 мл также свидетельствует о нарушении эластичности его стенки и косвенно подтверждает наличие фиброза. Диагноз СБМП представляет значительные трудности в связи с гетерогенностью симптоматики заболевания и множеством сопутствующих коморбидных состояний. Ряд исследователей справедливо считают, что анатомическая емкость мочевого пузыря, установленная при его гидробуживании под общей анестезией, во многом определяет клинические проявления СБМП и взаимосвязана как с урологическими, так и неврологическими симптомами заболевания.

S.Walker и соавт. (2017 г.) проанализировали наличие клинической симптоматики у 110 пациенток с СБМП, перенесших гидробуживание мочевого пузыря под общей анестезией. Для оценки симптомов помимо детального изучения истории заболевания использованы являющиеся «золотым стандартом» международные опросники: индекс симптомов и качества жизни больных ИЦ – O’Leary-Sant Symptom and Problem Indexes (ICSI, ICPI) и шкала симптомов тазовой боли, безотлагательности и частоты мочеиспусканий – Pelvic Pain Urgency and Frequency Questionnaire

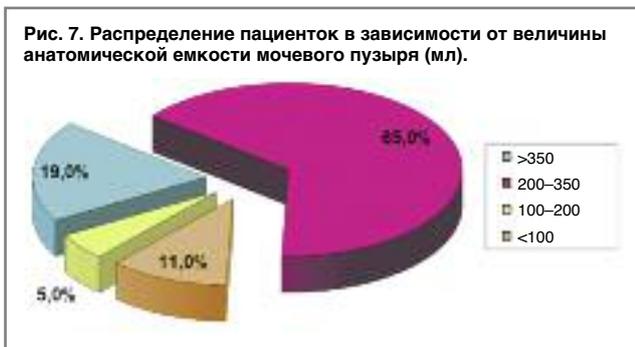
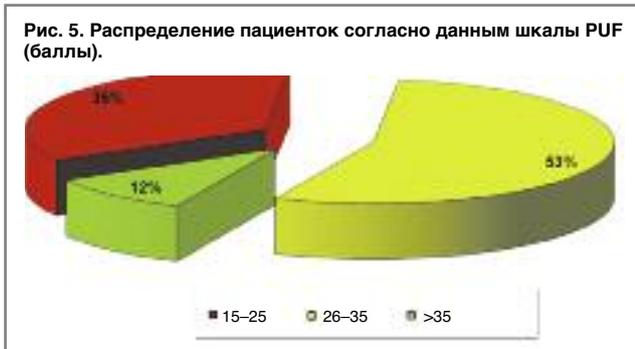
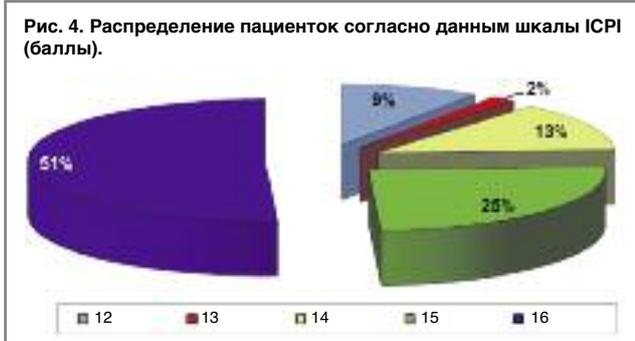
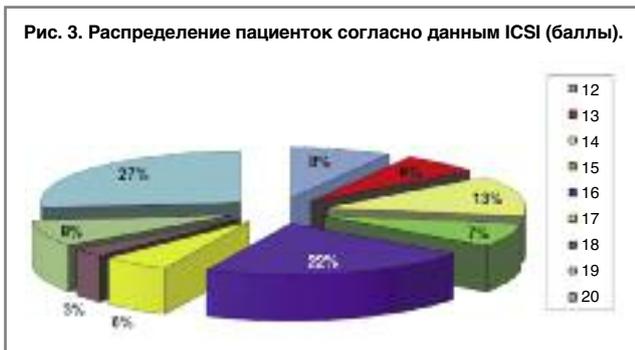
(PUF) [9]. Средний возраст пациенток составил 45,8 года, а анатомическая емкость мочевого пузыря – 857 мл. Авторы выявили существенную обратную корреляцию между емкостью мочевого пузыря и баллами по трем основным шкалам оценки СБМП: ICPI ($p=0,0014$), ICSI ($p=0,0022$) и PUF ($p=0,0009$), а также частотой мочеиспусканий ($p=0,0025$). Пациентки с большей емкостью мочевого пузыря существенно чаще сообщали о депрессии ($p=0,0059$) и синдроме раздраженного кишечника ($p=0,022$). По мнению авторов данного исследования, низкая анатомическая емкость мочевого пузыря под общей анестезией существенно коррелирует с высоким баллом симптомов согласно трем валидизированным опросникам, так же как и с частотой мочеиспусканий, но не ассоциирована с депрессией или другими системными болевыми синдромами. Результаты свидетельствуют, что низкая емкость мочевого пузыря является маркером манифестации орган-центрического (мочепузырного) подтипа СБМП.

В университетской урологической клинике ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И.Евдокимова» Минздрава России с 2010 по 2014 г. были обследованы 110 пациенток с СБМП. Хроническая тазовая боль и учащенное, болезненное мочеиспускание являются ведущими симптомами СБМП. Согласно заполнявшемуся дневнику мочеиспусканий максимальное количество мочеиспусканий в сутки у обследуемых пациенток составило 65, а минимальное – 14 (в среднем $25,32 \pm 7,5$), при этом их беспокоили мочеиспускания как в дневное, так и в ночное время суток практически в равном количестве (в среднем каждый час); рис. 1.

Выраженность болевого синдрома у пациенток оценивали по 10-балльной визуальной аналоговой шкале (ВАШ) боли (рис. 2). Среднее значение уровня боли по ВАШ составляло $6,9 \pm 1,7$ балла, при этом 4 и 13% пациенток отметили максимально возможный балл (9 и 10 соответственно).

С помощью международных опросников ICSI, ICPI и PUF мы смогли в совокупности оценить выраженность симптомов дизурии и боли. Медиана индекса ICSI составила 14 баллов, максимальный показатель – 20, минимальный – 10 (рис. 3). Как видно из рис. 3, у 27% пациенток наблюдалась максимальная выраженность СБМП, согласно количеству набранных баллов по опроснику. Следует также отметить, что императивные позывы беспокоили 95% обследованных пациенток, при этом 50% из них испытывали их постоянно.

Качество жизни пациенток было проанализировано с помощью индекса ICPI. Все пациентки набрали более 10 баллов, что характерно для больных с СБМП. Медиана



по шкале ICPI составила 14 баллов, минимум – 10, максимум – 16. Как видно из рис. 4, 51% пациенток набрали максимальное количество баллов, у них клинические проявления заболевания приводят к резкому затруднению социальной адаптации.

Шкала PUF помимо симптомов дизурии дополнительно касается качества жизни больных и их сексуальной активности на фоне заболевания. Согласно указанному опроснику, средний балл составил 22, минимальный – 15, максимальный – 38 (рис. 5).

Важный аспект качества жизни пациенток, страдающих заболеваниями мочеполовых органов и/или нарушениями функции тазового дна, – сексуальная функция. Для оценки сексуальной функции пациенток был использован индекс женской сексуальной дисфункции (FSFI). Согласно этому опроснику 38% пациенток с СБМП были сексуально неактивны, из них 60% обследованных избегали половых контактов вследствие выраженности симптомов СБМП, главным образом по причине наличия диспареунии. Среди 62% сексуально активных больных 53% имели разную степень выраженности сексуальную дисфункцию.

При проведении оценки состояния пациенток, страдающих СБМП, необходимо уделять пристальное внимание изучению их психологического статуса. Для оценки этого статуса использовалась госпитальная шкала тревоги и депрессии (Hospital Anxiety and Depression Scale – HADS), распределение пациенток по этому показателю представлено на рис. 6. У 55% пациенток с СБМП помимо симптомов основного заболевания отмечаются тяжелые депрессивные и тревожные расстройства. Средний балл по шкале HADS составил 17,09 балла (доверительный интервал 16,15–18,03), медиана – 19,0 балла, минимум – 4,0, максимум – 21,0 балла.

Всем пациенткам с лечебно-диагностической целью была выполнена цистоскопия под общей анестезией. Биопсия мочевого пузыря произведена у 36 (33%) для исключения других заболеваний мочевого пузыря и патоморфологической оценки степени воспалительного процесса и выраженности фиброза детрузора. При цистоскопической картине гуннеровских поражений во всех случаях в биоптатах выявлялась выраженная лимфогистиоцитарная инфильтрация, иногда с явлениями метаплазии эпителия и отека собственной пластинки слизистой оболочки, а фиброзно-склеротические изменения в большинстве случаев затрагивали все слои стенки мочевого пузыря. При наличии выраженных изменений слизистой оболочки мочевого пузыря, визуализации участков гуннеровского поражения у 60 (54%) пациенток проводилась их лазерная или электрокоагуляция. Цистоскопия под общей анестезией позволяет оценить также анатомическую емкость мочевого пузыря, что невозможно сделать при обычной цистоскопии в амбулаторных условиях. Анатомическая емкость мочевого пузыря у 65% пациенток составила 200–350 мл, а в 5% случаев было обнаружено ее снижение до 100 мл. Средняя емкость мочевого пузыря составила 297±90,2 мл (рис. 7). Следует отметить, что при длительно существующем «язвенном» цистите эффективный объем мочеиспусканий у пациенток был не более 10–20 мл, в то время как у этих же пациенток интраоперационно анатомическая емкость достигала 400 мл. Известно, что в норме у женщин анатомическая емкость мочевого пузыря равняется 800–1000 мл.

Результаты проведенного исследования позволяют считать значительное снижение анатомической емкости мочевого пузыря вследствие прогрессирующего воспаления и фиброза в стенке мочевого пузыря существенным фактором, влияющим на клиническое течение СБМП, обуславливающим выраженность прежде всего орган-специфических симптомов заболевания.

Ранее нами были опубликованы результаты патоморфологических исследований биоптатов мочевого пузыря у больных с СБМП [10, 11]. Патоморфологические изменения у больных с СБМП/ИЦ имеют прямую зависимость от степени выраженности изменений слизистой оболочки мочевого пузыря, выявленных при цистоскопии. Выявлена прямая корреляция показателей характера альтеративных изменений уротелия, степени выраженности воспалительной инфильтрации и выраженности боли, симптомов дизурии, в частности частоты мочеиспусканий и императивных позывов, качества жизни и состояния психического

здоровья. Степень выраженности фиброза, наличие периневрита и мастоцитоза имеют прямую зависимость от продолжительности заболевания.

Пока этиология СБМП остается до конца неизвестной, лечение его является во многом эмпирическим. В лечении СБМП решающим фактором успеха являются разработка и проведение многоплановой терапии. С учетом результатов патоморфологических исследований, свидетельствующих о преобладании явлений фиброзно-склеротического процесса в стенке мочевого пузыря у пациенток с СБМП, особенно в случаях наличия гуннеровских поражений, необходимо включения в комплексную терапию препаратов с противовоспалительным, антифиброзным действием не вызывает сомнений. Для лечения склеротического процесса в мочевом пузыре необходимо комплексное воздействие как на сформировавшуюся соединительную ткань, так и на иммунновоспалительный процесс, вызывающий ее формирование.

Клиника урологии МГМСУ им. А.И.Евдокимова располагает опытом применения с этой целью отечественного комплексного лекарственного препарата Лонгидаза® (ООО «НПО Петровакс Фарм»), представляющего собой конъюгат гиалуронидазы с высокомолекулярным носителем поли-N-оксидом (активированным производным N-окси полиэтиленпиперазина). Лонгидаза® – комплексное лекарственное средство, обладающее ферментативной (гиалуронидазной) активностью пролонгированного действия. Лонгидаза® обладает всем спектром фармакологических свойств, присущих лекарственным средствам с гиалуронидазной активностью. Однако терапевтический эффект препарата Лонгидаза®, как ферментного препарата, значительно выше благодаря пролонгированному действию, стабилизации фермента, повышению устойчивости к действию ингибиторов, наличию других фармакологических свойств, привнесенных в препарат носителем: хелатирующих, антирадикальных, иммуномодулирующих, противовоспалительных [12, 13]. Всемирная организация здравоохранения в 2015 г. присвоила препарату Лонгидаза® международное непатентованное наименование: препарат зарегистрирован под международным непатентованным наименованием бовгиалуронидаза азоксимер (bovhyaluronidase azoximer) [14]. В проведенное ранее исследование нами были включены 60 больных в возрасте от 18 до 50 лет с СБМП/ИЦ, которые были разделены случайным образом на 2 группы, сопоставимые по основным прогностическим признакам: опытная (30 человек) и контрольная (30 человек). Оценка эффективности лечения определяется в соответствии с положительной динамикой основных диагностических критериев (клинических и лабораторных), параметров иммунного статуса больных, а также эндоскопической картины и емкости мочевого пузыря. При этом отличия в исходах расценивались как влияние Лонгидазы. Лечение препаратом Лонгидаза® 3000 МЕ в основной группе больных продолжалось в течение 50 дней (1 инъекция внутримышечно в 2 мл 0,5% раствора Новокаина через 5 дней, 10 раз) на фоне базисной терапии. Пациенты контрольной группы получали только базисную терапию.

На фоне проведения комплексной терапии с использованием препарата Лонгидаза® у 11 (36,7%) больных исчезли боли, интервал между мочеиспусканиями и его эффективный объем увеличились у 21 (70%) пациентки, при этом в 8 (26,7%) случаях прекратилась ноктурия. Терапевтический эффект оказался стойким и сохранился на протяжении 6 мес у 25 (83,3%) больных. Показатель максимального цистометрического объема в основной группе больных уве-

личился на $54,2 \pm 0,05$ мл. Показатель детрузорного давления уменьшился до $14,41 \pm 0,03$ см H_2O (см водного столба). Величина показателя эластичности детрузора увеличилась сразу после курса лечения ($+4,71 \pm 0,007$ мл/см H_2O), а через 6 мес составила $49,83 \pm 0,08$ мл/см H_2O , что выше исходного на $5,42 \pm 0,08$ мл/см H_2O . При применении препарата Лонгидаза® не отмечено местных и общих побочных, а также аллергических реакций.

Результаты проведенного сравнительного исследования показали положительное влияние препарата Лонгидаза® за счет регресса иммунновоспалительного процесса и увеличения эластичности детрузора на такие показатели, как уровень боли, интервал между мочеиспусканиями и эффективный объем мочевого пузыря. Наличие двух лекарственных форм этого препарата (для внутримышечного введения и в виде ректальных свечей) дает широкие возможности для его применения в комплексном лечении пациентов данной группы [12].

Литература/References

1. Van de Merwe JP, Nordling J, Bouchelouche P et al. Diagnostic criteria, classification, and nomenclature for painful bladder syndrome/interstitial cystitis: an ESSIC proposal. *Eur Urol* 2008; 53: 60–7.
2. Sant GR, Kempuraj D, Marchand JE, Theoharides TC. The mast cell in interstitial cystitis: role in pathophysiology and pathogenesis. *Urology* 2007; 69 (Suppl. 4): 34–40.
3. Forrest JB, Moldwin R. Diagnostic options for early identification and management of interstitial cystitis/painful bladder syndrome. *Int J Clin Pract* 2008; 62: 1926–34.
4. Richter B, Hesse U, Hansen AB et al. Bladder pain syndrome/interstitial cystitis in a Danish population: a study using the 2008 criteria of the European Society for the Study of Interstitial Cystitis. *BJU Int* 2010; 105: 660–7.
5. Bigg HF, Wait R, Rowan AD, Cawston TE. The mammalian chitinase-like lectin, YKL-40, binds specifically to type I collagen and modulates the rate of type I collagen fibril formation. *J Biol Chem* 2006; 281: 21082–95.
6. Johansen JS. Studies on serum YKL-40 as a biomarker in diseases with inflammation, tissue remodelling, fibroses and cancer. *Dan Med Bull* 2006; 53: 172–209.
7. Letuve S, Kozhich A, Arouche N et al. YKL-40 is elevated in patients with chronic obstructive pulmonary disease and activates alveolar macrophages. *J Immunol* 2008; 181: 5167–73.
8. Richter B et al. YKL-40 and mast cells are associated with detrusor fibrosis in patients diagnosed with bladder pain syndrome/interstitial cystitis according to the 2008 criteria of the European Society for the Study of Interstitial Cystitis. *Histopathology* 2010; 57: 371–83. DOI: 10.1111/j.1365-2559.2010.03640
9. Walker SJ, Zambon J, Andersson KE et al. Bladder Capacity is a Biomarker for a Bladder Centric versus Systemic Manifestation in Interstitial Cystitis/Bladder Pain Syndrome. *J Urol* 2017. pii: S0022-5347(17)30230-6. DOI: 10.1016/j.juro.2017.02.022. [Epub ahead of print.]
10. Зайцев А.В., Пушкарь Д.Ю., Корсунская И.Л. и др. Современные аспекты диагностики и лечения синдрома болезненного мочевого пузыря/интерстициального цистита. *PMЖ*. 2010; 18 (381): 1084–9. / Zaitsev A.V., Pushkar D.Iu., Korsunskaja I.L. i dr. Sovremennye aspekty diagnostiki i lechenia sindroma boleznennogo mochevogo puzyria/interstitsialnogo tsistita. *RMZh*. 2010; 18 (381): 1084–9. [in Russian]
11. Пушкарь Д.Ю., Зайцев А.В., Ковылина М.В. и др. Гистоморфология уротелия при воспалительных заболеваниях мочевого пузыря. *Вестн. ВолГМУ*, 2011; 2: 94–7. / Pushkar D.Iu., Zaitsev A.V., Kovylyna M.V. i dr. Gistomorfologija urotelija pri vospalitelnykh zabolevaniakh mochevogo puzyria. *Vestn. VolGMU*, 2011; 2: 94–7. [in Russian]
12. Пушкарь Д.Ю., Зайцев А.В. Лонгидаза в лечении больных интерстициальным циститом. *Урология*. 2007; 5: 35–7. / Pushkar D.Iu., Zaitsev A.V. Longidaza v lechenii bolnykh interstitsialnym tsistitom. *Urologija*. 2007; 5: 35–7. [in Russian]
13. Ковылина М.В., Зайцев А.В., Ибрагимов Р.А., Корсунская И.Л. Роль ферментных препаратов в комплексном лечении больных с синдромом болезненного мочевого пузыря/интерстициальным циститом. Эффективная фармакотерапия. 2013; 16: 8–12. / Kovylyna M.V., Zaitsev A.V., Ibragimov R.A., Korsunskaja I.L. Rol fermentnykh preparatov v kompleksnom lechenii bolnykh s sindromom boleznennogo mochevogo puzyria/interstitsialnym tsistitom. *Effektivnaia farmakoterapija*. 2013; 16: 8–12. [in Russian]
14. WHO Drug Information 2015; 29: 3.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Зайцев Андрей Владимирович – д-р мед. наук, проф. каф. урологии ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И.Евдокимова». E-mail: nauch.ot@mail.ru

Кобыля Оксана Анатольевна – канд. мед. наук, ст. лаборант каф. урологии ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И.Евдокимова»

Ковылина Марта Владимировна – канд. мед. наук, рук. лаб. уроморфологии каф. урологии ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И.Евдокимова»

Ибрагимов Руслан Алиевич – канд. мед. наук, аспирант каф. урологии ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И.Евдокимова»

Пушкарь Дмитрий Юрьевич – чл.-кор. РАН, д-р мед. наук, проф., зав. каф. урологии ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И.Евдокимова», главный уролог Минздрава России

Диагностика мужского бесплодия: современное состояние проблемы. Клиническая лекция

Ю.Ю.Винник^{✉1}, В.В.Борисов²

¹ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф.Войно-Ясенецкого» Минздрава России. 660022, Россия, Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 1;

²ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М.Сеченова» Минздрава России. 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 1;

✉vinnik33@mail.ru

Мужское бесплодие – одна из ключевых проблем урологии. В России, как и во всем мире, нарушение репродуктивной функции мужчин, состоящих в бесплодном браке, приобрело не только особую медицинскую, но и социальную значимость. В лекции на современном уровне освещены классификация мужского бесплодия, влияние образа жизни, внешних факторов, врожденных и приобретенных заболеваний, методы клинической, лабораторной и инструментальной диагностики.

Ключевые слова: мужское бесплодие, диагностика, спермограмма.

Для цитирования: Винник Ю.Ю., Борисов В.В. Диагностика мужского бесплодия: современное состояние проблемы. Клиническая лекция. Consilium Medicum. 2017; 19 (7): 65–69. DOI: 10.26442/2075-1753_19.7.65-69

Review

Diagnostics of men's infertility: current state of the problem. Clinical lecture

Yu.Yu.Vinnik^{✉1}, V.V.Borisov²

¹Prof. V.F.Voyno-Yasenyetsky Krasnoyarsk State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation. 660022, Russian Federation, Krasnoyarsk, ul. Partizana Zhelezniaka, d. 1;

²I.M.Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation. 119991, Russian Federation, Moscow, ul. Trubetskaia d. 8, str. 1

✉vinnik33@mail.ru

Abstract

Male infertility is one of the key problems of urology. In Russia, as throughout the world, the violation of the reproductive function of men who are infertile marriage has acquired a special medical and social significance. The lecture at the modern level highlights the classification of male infertility, the influence of lifestyle, various external factors, congenital and acquired diseases, methods of clinical, laboratory and instrumental diagnostics.

Key words: male infertility, diagnosis, spermogram.

For citation: Vinnik Yu.Yu., Borisov V.V. Diagnostics of men's infertility: current state of the problem. Clinical lecture. Consilium Medicum. 2017; 19 (7): 65–69. DOI: 10.26442/2075-1753_19.7.65-69

Сегодня, к сожалению, приходится констатировать, что наряду с социальным и психическим неуклонно ухудшается и репродуктивное здоровье мужчин, которое чаще всего обусловлено патологическими изменениями в мужской мочеполовой системе [1, 2]. Бесплодие в браке составляет важные медицинскую и социальную проблемы [3, 4]. Демография государства считается проблемной, если уровень семейного бесплодия в стране превышает 15%. Несмотря на стремление государства увеличить рождаемость, в России сохраняется один из самых высоких показателей семейного бесплодия – 19–20% (в Европе – около 15%). Повторные рождения детей в российских семьях сократились с 50 до 30%. Согласно официальной статистике суммарный коэффициент рождаемости в Российской Федерации до 2030 г. ожидается на уровне 1,4, для стабилизации демографической ситуации показатель должен быть равен хотя бы 2,1, а для прироста населения – 3,1. В результате полученных статистических данных население нашей страны, к сожалению, ежегодно уменьшается почти на 1 млн человек.

За последние 6 лет в нашей стране отмечается и увеличение средней продолжительности жизни. По данным Росстата на 2012 г., она составляет 70,3 года (средняя продолжительность жизни женщин – 76,1, мужчин – 64,3 года) по сравнению с данными 6-летней давности, когда этот показатель не превышал 66 лет (женщины – 73,9, а мужчины – 61,4 года). Однако на начало 2012 г. наша страна занимала 2-е место в мире по показателям смертности на 1 тыс. человек.

Недостаточный естественный прирост населения России во многом связан со снижением уровня жизни из-за относительно слабой социальной защиты населения. Данные анализа показывают, что при устранении только выявленных причин бесплодия и предупреждении заболеваний, которые служат причинами искусственного прерывания беременности по медицинским показаниям, возможно увеличение общего показателя рождаемости в среднем на 7%. Однако существуют и более оптимистичные предположения о том, что этот показатель может вырасти и на 30% за счет уменьшения частоты вторичного бесплодия в результате абортов. В общей структуре причин расторжения браков, по данным на 2011 г., бесплодие составляло около 7,5%. На 2–4-м годах семейной жизни уровень разводов среди бездетных супругов в 2–4 раза выше, чем среди пар, имеющих детей. Иными словами, расторгаются примерно 2/3 бесплодных браков, тогда как в семьях с детьми число разводов составляет всего 8%.

По определению Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), бесплодие – это отсутствие беременности у женщины в течение 1 года и более в сексуально активной паре репродуктивного возраста, не использующей контрацептивы [5]. Женский фактор является причиной бесплодия в браке примерно в 45% случаев, мужской – в 40%, сочетанный – в 15% [6]. Нередко самое пристальное обследование не выявляет каких-либо патологических изменений у супругов. Первичным бесплодием в андрологии называют состояние, при котором беременность никогда не на-

ступала, а вторичным – отсутствие повторных беременностей в семейной паре.

Чаще всего проявляясь отклонениями в параметрах эякулята, мужское бесплодие (МБ) является не столько нозологической формой, хотя занимает в соответствии с Международной классификацией болезней 10-го пересмотра (МКБ-10) позицию N46, а симптомом различных патологических состояний и заболеваний [7]. Однако это имеет особое значение из-за трудностей выявления заболеваний, лежащих в основе МБ [8]. Ухудшение показателей сперматогенеза представлено во многих научных исследованиях из Дании, Израиля, Италии, Индии, Шотландии, Туниса и т.д. [9–14]. К сожалению, ежегодно неуклонно растет и молодеет популяция пациентов, имеющих существенные отклонения в спермограмме и другие репродуктивные нарушения [15].

В 30% регистрируют идиопатическое МБ, когда точной причины нарушений созревания сперматозоидов не является [16, 17]. Распространенность других причин МБ представлена следующим образом: варикоцеле (14,8%), гипогонадизм (10,1%), урогенитальные инфекции (9,3%), крипторхизм в анамнезе (8,4%), ранее перенесенные онкологические заболевания (7,8%), иммунные факторы (3,9%), нарушения эрекции/эякуляции (2,4%), системные заболевания (2,2%), обструкция семявыносящих путей (2,2%), опухоли яичка (1,2%), соматические заболевания (7,7%) [18]. Важными прогностическими факторами МБ являются: длительность периода бесплодия, установление формы бесплодия, результаты спермограммы, возраст и репродуктивный статус половой партнерши.

Классификация МБ строится с учетом локализации нарушений (гипоталамус, гипофиз, яички, простата, семявыносящие пути) и его природы. В зависимости от локализации все этиологические факторы делят на 3 группы: претестикулярные, тестикулярные и посттестикулярные [19]. Претестикулярная форма МБ обусловлена нарушением функции гипофиза и гипоталамуса с нарушением гормональной регуляции сперматогенеза (гипогонадотропный гипогонадизм). Тестикулярная форма МБ связана с непосредственным поражением паренхимы яичка. Выделяют врожденное (гипергонадотропный гипогонадизм) и приобретенное поражение ткани яичка (травмы, инфекция, варикоцеле, гидроцеле и др.). Посттестикулярная форма МБ – это любые варианты бесплодия при сохраненном сперматогенезе: воспаление добавочных половых желез (эпидидимит, простатит, везикулит); обструктивное МБ (обструкция придатка яичка, семявыносящего протока, эякуляторных протоков); нарушение доставки сперматозоидов в половые пути женщины (гипоспадия, ретроградная эякуляция, фимоз и др.).

Другой методологический подход к классификации нарушений мужской репродуктивной функции был предложен О.Л.Тиктинским [20]:

- секреторное МБ, обусловленное первичной и вторичной недостаточностью яичек;
- экскреторное МБ, обусловленное нарушением транспорта сперматозоидов по семявыносящим путям;
- иммунологическое МБ;
- сочетанное МБ, когда секреторная недостаточность половых желез сочетается с обструктивным, иммунологическим или воспалительным процессами;
- относительное МБ.

Сперматогенез – процесс превращения стволовых сперматогоний в зрелые сперматозоиды продолжается около 70 дней. Образование сперматозоидов происходит в извитых семенных канальцах, которые выстланы сперматогенным эпителием и клетками Сертоли. Первый ряд сперматогенного эпителия представлен сперматогониями, выше следуют более дифференцированные клетки – сперматоциты и сперматиды, а ближе к просвету канальца – спер-

матозоиды. Сперматогенез включает ряд последовательных митотических делений, а также морфологический и биохимический метаморфоз клеток. В результате из стволовых сперматогоний, содержащих диплоидный набор хромосом, формируются сперматозоиды, содержащие гаплоидный набор, т.е. 23 хромосомы. Из канальцев яичка сперматозоиды попадают в придаток, где они депонируются, и происходит их биохимическое созревание в течение 2 нед. В I фазу эякуляции (фазу выведения) содержимое придатков яичек продвигается в простатический отдел уретры, во II (фазу выбрасывания) – происходит выброс эякулята из наружного отверстия уретры. Далее через цервикальный канал и маточную трубу наиболее жизнеспособный сперматозоид приближается к яйцеклетке и, претерпев акросомальную реакцию, внедряет в нее свое ядро с образованием зиготы – 1-й клетки нового организма [8].

Обследование мужчины при отсутствии беременностей в супружеской паре должно проводиться планомерно и последовательно, чтобы не упустить ни одной потенциальной причины патоспермии [21]. На I этапе обследования решается вопрос о наличии МБ или его отсутствии. Важно узнать у мужчины о подробностях половой жизни (количество половых актов в неделю, наличие в прошлом беременностей у половых партнерш), перенесенных заболеваниях (сахарный диабет, злокачественные опухоли, инфекции, муковисцидоз, синдром Клайнфельтера, травмы половых органов, перекрут яичка), операциях (по поводу паховой грыжи, на органах малого таза, простате, орхипексия), сексуальном и семейном анамнезе (крипторхизм, гипо- и эписпадия, синдром Картагенера, прием тератогенных препаратов матерью во время беременности), вредных привычках (употребление алкоголя, наркотических средств, курение, частые тепловые процедуры, профессиональные вредности, воздействие ионизирующего излучения), прием лекарственных средств [22].

При физикальном обследовании оценивают рост, массу тела, артериальное давление, особенности телосложения, тип распределения волосяного покрова и подкожной жировой клетчатки [23]. Половую конституцию определяют по схеме, предложенной Г.С.Васильченко [24]. Форму и степень развития грудных и половых желез оценивают по шкале Таннера. Проводят осмотр и пальпацию органов мошонки с оценкой положения, консистенции и размеров яичек, придатков и семявыносящих протоков, размеры яичек определяют с помощью орхидометра Прадера, выявляют и классифицируют варикоцеле [25]. Для оценки простаты и семенных пузырьков выполняют пальцевое ректальное исследование [26].

В стандартное обследование мужчин помимо анамнеза и физикального обследования входит исследование эякулята – спермограмма [27]. Показатели анализа эякулята стандартизируются ВОЗ и распространяются в публикациях ВОЗ по лабораторной проверке и его обработке [28]. Двукратное лабораторное исследование эякулята является неотъемлемой частью обследования бесплодных пар, необходимой для диагностики функциональных нарушений половых желез и суждения о фертильности мужчины [29]. Полное исследование включает в себя определение макроscopicких, микроскопических, биохимических и иммунологических параметров эякулята (см. таблицу). Считается, что оно не дает однозначного ответа о мужской фертильности, но является индикатором вероятного фертильного потенциала [30].

Относительно высокая стабильность показателей сперматогенеза для каждого мужчины позволяет ограничиться одним анализом эякулята при условии нормозоспермии. При патозоспермии анализ выполняется дважды с интервалом в 7–21 день и с половым воздержанием 3–7 дней [31]. При отсутствии спермы (аспермия) и нали-

Референсные показатели спермограммы у здоровых мужчин	
Показатель	Нормативные значения показателей эякулята
Срок воздержания, дни	2–7
Объем, мл	≥1,5
pH	≥7,2
Срок разжижения	До 60 мин
Концентрация сперматозоидов в 1 мл, млн	≥15
Общее количество сперматозоидов в эякуляте, млн	≥39
Общая подвижность сперматозоидов, %	≥40 (быстрое и медленное прогрессивное движение + непрогрессивное движение сперматозоидов)
Прогрессивная подвижность сперматозоидов, %	≥32 (быстрое и медленное прогрессивное поступательное движение сперматозоидов)
Морфологически нормальные сперматозоиды, %	≥4
Живые сперматозоиды, %	≥58
Агглютинация сперматозоидов	Отсутствует
MAR-тест, %	<50 сперматозоидов, покрытых антителами
Количество лейкоцитов, млн/мл	≤1
Содержание цинка в эякуляте, мкмоль/мл	≥2,4
Содержание фруктозы в эякуляте, мкмоль/мл	≥13,0
Содержание нейтральной глюкозидазы в эякуляте, МЕД/мл	≥20,0

чии оргазма выполняется исследование посторгазменной мочи. Обнаружение сперматозоидов в пробе мочи свидетельствует о ретроградной эякуляции [32].

Некоторые патологические процессы в мужском организме могут запускать выработку антител против собственных сперматозоидов (антиспермальные антитела – АСАТ). Чаще это происходит при изменениях в семявыносящих путях, травмах органов мошонки, варикоцеле, перекруте семенного канатика, воспалении половых желез. Основными методами диагностики иммунологического бесплодия являются посткоитальный тест и MAR-тест. Посткоитальный тест – это оценка взаимодействия сперматозоидов со слизью шейки матки под микроскопом (проба Курцрока–Миллера). Его отрицательным результатом является снижение поступательного движения сперматозоидов в слизи шейки матки. MAR-тест определяет процент сперматозоидов, связанных с антителами классов иммуноглобулинов А и G. Он является международно признанным стандартом выявления АСАТ [18].

В задачу II этапа обследования пациентов с предварительным диагнозом МБ входит выявление причин и патогенетических механизмов развития бесплодия. Особое место среди причин нарушений мужской репродуктивной функции занимают эндокринные расстройства, приводящие к снижению генеративной и копулятивной функции. Этиопатогенез эндокринных нарушений у мужчин сложен ввиду вовлечения в патологический процесс не только центральной нервной системы, гонад, добавочных половых желез, но и структур нейроэндокринной системы – надпочечников, щитовидной железы, симпатoadренальных структур. Для выявления эндокринных нарушений и уточнения генеза бесплодия бывает необходимо определение уровня гормонов крови: фолликулостимулирующего (ФСГ), лютеинизирующего (ЛГ), тиреотропного (ТТГ) гормонов, кортизола, общего тестостерона, эстрадиола, пролактина, глобулина, связывающего половые стероиды [33]. Уровень ФСГ является прогностическим признаком возможного улучшения показателей спермограммы, поскольку он позволяет дифференцировать obstructивную (экскреторную) и необstructивную (секреторную) формы бесплодия. Нормальный уровень ФСГ является критерием сохранности сперматогенной функции яичек, а повышенный свидетельствует о необратимых нарушениях репродуктивной функции. Повышенный уровень ФСГ может

сопровождаться повышением уровня ЛГ, при этом диагностируют гипергонадотропный гипогонадизм. При всех случаях повышения уровня ФСГ выше референсных значений медикаментозное лечение бесплодия бесперспективно.

Наиболее частыми причинами гипергонадотропного гипогонадизма являются врожденные заболевания (синдром Клайнфельтера, анорхизм, крипторхизм) и приобретенные нарушения сперматогенеза, обусловленные перенесенными воспалительными заболеваниями и травмами яичка (орхит, перекрут яичка, кастрации, ушибы и гематомы), а также токсическими воздействиями (терапия цитостатиками) [34–36]. Гипогонадотропный гипогонадизм характеризуется пониженными уровнями ФСГ/ЛГ и низким уровнем тестостерона. Его причинами могут быть врожденные заболевания. Это синдром Каллмана – нарушение секреции ФСГ и ЛГ в сочетании с anosмией или гипоосмией, синдром фертильного евнуха (Паскуалини) – изолированное нарушение секреции ЛГ, пангипопитуитаризм. Приобретенные состояния – снижение функциональной активности гипофиза или гипоталамуса любого генеза (опухоль гипофиза, краниофарингиомы, кровоизлияние в гипофиз, оперативное вмешательство на гипофизе и пр.). При гипергонадотропном гипогонадизме исследование должно включать магнитно-резонансную томографию (МРТ) головного мозга для исключения опухоли [37].

Генетические причины занимают отдельное место в изучении МБ [38]. Их роль в патогенезе нарушений созревания сперматозоидов зачастую не до конца изучена [39]. Так, по некоторым данным, именно генетические отклонения являются причиной более чем 30% случаев МБ, что по частоте и распространенности может сравниться с идиопатическим бесплодием. Количество генов, участвующих в мужской репродукции, приближается к 3 тыс., что даже сегодня, к сожалению, исключает возможность их широкого рутинного скрининга. Самыми распространенными генетическими причинами МБ, выявление которых возможно в обычной врачебной практике, являются хромосомные перестройки, делеции AZF региона Y-хромосомы и мутации гена CFTR [40, 41].

Выявление инфекций и воспалительных изменений мужских половых органов включает анализ соответствующих анамнестических данных, лейкоцито- и пиоспермии, диагностику уретрита, простатита, эпидидимита. Выде-

ляют различные патогенетические механизмы влияния инфекции на физиологию репродуктивного процесса. Вызывая воспаление и склероз в тканях, инфекция создает нарушения проходимости семявыносящих путей; многие патогенные микроорганизмы способны прикрепляться к мембране сперматозоидов, вызывая их агглютинацию и снижение подвижности; продукты воспаления (цитокины, активные радикалы) способны оказывать прямое негативное воздействие на сперматозоиды, нарушая их жизнедеятельность [42, 43].

Для обследования мужчин с нарушением репродуктивной функции широко применяются методы ультразвуковой диагностики. С их помощью уточняют состояние органов мошонки, простаты, семенных пузырьков и семявыносящих путей [44]. Если нарушена секреция гонадотропных гормонов, особенно пролактина, то для исключения аденомы гипофиза выполняют МРТ головного мозга.

На сегодняшний день единственной возможностью дифференцировать секреторную и экскреторную формы МБ при нормальных размерах яичек и уровне ФСГ является биопсия. Различают чрескожную аспирационную (PESA) и микрохирургическую биопсию придатка яичка (MESE), перкутанную аспирационную (TESA) и открытую биопсию яичка или биопсию с использованием специального пистолета (TESE). В последние годы общепринятой стала точка зрения, что биопсию яичка необходимо выполнять только открытым путем, по строгим показаниям и с обязательной возможностью криоконсервации полученных сперматозоидов [5].

Целостность цепочки ДНК сперматозоидов после оплодотворения сегодня рассматривается как один из основополагающих факторов нормального развития беременности [45]. Фрагментация ДНК сперматозоидов может быть следствием как внутренних (мутации, влияющие на компактизацию молекулы ДНК), так и внешних факторов (ионизирующее излучение, гонадотоксины, воздействия повышенных температур, окислительный стресс, инфекции) [46]. Кроме того, причиной для повышенной фрагментации ДНК в сперматозоидах может быть курение [47], варикоцеле [48], эндокринные нарушения. Согласно эпидемиологическим данным, распространенность повышенного уровня фрагментации ДНК сперматозоидов у мужчин с бесплодием достигает 8% [49]. Более того, у значительной части мужчин с бесплодием и повышенной фрагментацией ДНК сперматозоидов может не быть никаких отклонений при исследовании (нормозооспермия) [50].

Согласно последним рекомендациям Европейской ассоциации урологов [5] и Американского общества по репродуктивной медицине [51], повышенный уровень фрагментации ДНК сперматозоидов может приводить к снижению вероятности самостоятельного зачатия в паре. Однако нельзя однозначно утверждать, что ее повышение будет однозначно негативно сказываться на вероятности беременности в программах искусственной инсеминации или экстракорпорального оплодотворения [5, 51]. Тест на фрагментацию ДНК стоит назначать при наличии замерших беременностей у партнерши и неудачных попытках достижения беременности методами вспомогательных репродуктивных технологий. Применяются тесты на структуру хроматина: метод SCSA – sperm chromatin structure assay (норма – менее 25%) и методика TUNEL (норма – менее 36%) [37].

Сегодня можно с уверенностью утверждать, что диагностика МБ является достаточно сложной и многогранной проблемой. Этой патологией должны заниматься не только урологи и андрологи, но и команда смежных специалистов, включающая эндокринологов, генетиков, репродуктологов и семейных врачей. Это реальный путь совершенствования патогенетической диагностики и эффективного лечения МБ.

Литература/References

1. Гамидов С.И., Иремашвили В.В., Тхагапсоева Р.А. Мужское бесплодие: современное состояние проблемы. Фарматека. 2009; 9: 12–7. / Gamidov S.I., Iremashvili V.V., Tkha gapsoeva R.A. Muzhskoe besplodie: sovremennoe sostoianie problemy. Farmateka. 2009; 9: 12–7. [in Russian]
2. Чалый М.Е., Ахвледиани Н.Д., Харчилава Р.Р. Мужское бесплодие. Урология. 2016; S1: 2–17. / Chaly M.E., Akhvediani N.D., Kharchilava R.R. Muzhskoe besplodie. Urologia. 2016; S1: 2–17. [in Russian]
3. Божедомов В.А., Рохликов И.М., Третьяков А.А. Андрологические аспекты организации помощи бездетным парам. Кремлевская медицина. Клинический вестник. 2013; 3: 121–5. / Bozhedomov V.A., Rokhlikov I.M., Tret'jakov A.A. Andrologicheskie aspekty organizatsii pomoshchi bezdetnym param. Kremlevskaia meditsina. Klinicheskii vestnik. 2013; 3: 121–5. [in Russian]
4. Щеплев П.А., Аполихин О.И. Мужское бесплодие. Обсуждение консенсуса. Вестн. репродуктивного здоровья. 2010; 3–4: 37–44. / Shcheplev P.A., Apolikhin O.I. Muzhskoe besplodie. Obsuzhdenie konsensusa. Vestn. reproduktivnogo zdorov'ia. 2010; 3–4: 37–44. [in Russian]
5. Jungwirth A, Diemer T, Dohle G et al. Guidelines on Male Infertility. EAU Guidelines Office, Arnhem, Netherlands, 2015.
6. Краснополская К.В., Назаренко Т.А. Клинические аспекты лечения бесплодия в браке. Диагностика и терапевтические программы. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2014. / Krasnopol'skaia K.V., Nazarenko T.A. Klinicheskie aspekty lecheniia besplodiia v brake. Diagnostika i terapevticheskie programmy. M.: GEOTAR-Media, 2014. [in Russian]
7. Тюзиков И.А. Метаболический синдром и мужское бесплодие. Андрология и генитальная хирургия. 2013; 2: 5–10. / Tiuzikov I.A. Metabolicheskii sindrom i muzhskoe besplodie. Andrologiia i genital'naia khirurgiia. 2013; 2: 5–10. [in Russian]
8. Урология. Под ред. Д.Ю.Пушкаря. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2017. / Urologiia. Pod red. D.Iu.Pushkaria. M.: GEOTAR-Media, 2017. [in Russian]
9. Bonde JPE, Kold JT, Brixen LS et al. Year of birth and sperm count in 10 Danish occupational studies. Scand J Work Environ Health 1998; 24 (5): 407–13.
10. Almagor M, Ivnitzi I, Yaffe H, Baras M. Changes in semen quality in Jerusalem between 1990 and 2000: a cross-sectional and longitudinal study. Arch Androl 2003; 49 (2): 139–44.
11. Bilotta P, Guglielmo R, Steffe M. Analysis of decline in seminal fluid in the Italian population during the past 15 years. Minerva Ginecol 1999; 51 (6): 223–31.
12. Adiga SK, Jayaraman V, Kalthur G et al. Declining semen quality among South Indian infertile men: a retrospective study. J Hum Reprod Sci 2008; 1 (1): 15–8.
13. Shine R, Peek J, Birdsall M. Declining sperm quality in New Zealand over 20 years. N Z Med J 2008; 121 (1287): 50–6.
14. Feki NC, Abid N, Rebai A, Sellami A. Semen quality decline among men in infertile relationships: experience over 12 years in the south of Tunisia. J Androl 2009; 30 (5): 541–7.
15. Епанчицева Е.А., Селятицкая В.Г., Свиридова М.А., Лутов Ю.В. Медико-социальные факторы риска бесплодия у мужчин. Андрология и генитальная хирургия. 2016; 17 (3): 47–53. / Epanchintseva E.A., Seliatitskaia V.G., Sviridova M.A., Lutov Ju.V. Mediko-sotsial'nye faktory riska besplodiia u muzhchin. Andrologiia i genital'naia khirurgiia. 2016; 17 (3): 47–53. [in Russian]
16. Гамидов С.И., Авакян А. Идиопатическое бесплодие у мужчин: эпидемиология, этиология, патогенез, лечение. Врач. 2013; 7: 2–4. / Gamidov S.I., Avakian A. Idiopaticheskoe besplodie u muzhchin: epidemiologiya, etiologiya, patogenez, lechenie. Vrach. 2013; 7: 2–4. [in Russian]
17. Рутинский А.И. Особенности диагностики идиопатического мужского бесплодия. Медико-социальные проблемы семьи. 2013; 18 (1): 116–21. / Rutinskii A.I. Osobennosti diagnostiki idiopaticheskogo muzhskogo besplodiia. Mediko-sotsial'nye problemy sem'i. 2013; 18 (1): 116–21. [in Russian]
18. Nieschlag E, Behre H, Nieschlag S. Andrology. 3rd ed. Munster: Springer, 2010.
19. World Health Organization. WHO Manual for the Standardized Investigation, Diagnosis and Management of the Infertile Male. Cambridge: Cambridge University Press, 2000.
20. Тиктинский О.Л., Калинина С.Н., Михайличенко В.В. Андрология. М.: МИА, 2010. / Tiktinskii O.L., Kalinina S.N., Mikhailichenko V.V. Andrologiia. M.: MIA, 2010. [in Russian]
21. Носова Г.Г., Федорцова Ю.В., Морев В.В., Корнеев И.А. Изучение факторов риска развития бесплодия у мужчин, обратившихся в центр вспомогательных репродуктивных технологий. Урологические ведомости. 2013; 3 (3): 18–21. / Nosova G.G., Fedortsova Yu.V., Morev V.V., Korneev I.A. Izuchenie faktorov riska razvitiia besplodiia u muzhchin, obratvshikhsia v tsentr vspomogatel'nykh reproduktivnykh tekhnologii. Urologicheskie vedomosti. 2013; 3 (3): 18–21. [in Russian]
22. Галимова Э.Ф., Галимов Ш.Н. Мужская фертильность: модифицируемые и немодифицируемые факторы риска. Проблемы репродукции. 2015; 21 (5): 89–95. / Galimova E.F., Galimov Sh.N. Muzhskaiia fertiil'nost': modifitsiruemye i nemodifitsiruemye faktory riska. Problemy reproduksii. 2015; 21 (5): 89–95. [in Russian]

23. Ефремов Е.А., Касатонина Е.В., Мельник Я.И. Подготовка мужчины к зачатию. Урология. 2015; 3: 97–104. / Efremov E.A., Kasatonina E.V., Mel'nik Ia.I. Podgotovka muzhchiny k zachatiu. Urologiia. 2015; 3: 97–104. [in Russian]
24. Ярман В.В., Новиков А.И. Тактика лечения бесплодия мужчин в супружеской паре с учетом их половой конституции. Вестн. Северо-Западного ГМУ им. И.И. Мечникова. 2011; 3 (2):101–6. / Iarman V.V., Novikov A.I. Taktika lecheniia besplodiia muzhchin v supruzheskoi pare s uchetom ikh polovoi konstitutsii. Vestn. Severo-Zapadnogo GMU im. I.I. Mechnikova. 2011; 3 (2):101–6. [in Russian]
25. Гамидов С.И., Овчинников Р.И., Попова А.Ю. и др. Современный подход к терапии мужского бесплодия с варикоцеле. Терапевт. архив. 2012; 84 (10): 56–61. / Gamidov S.I., Ovchinnikov R.I., Popova A.Yu. i dr. Sovremennyy podkhod k terapii muzhskogo besplodiia s varikotsеле. Terapevt. arkhiv. 2012; 84 (10): 56–61. [in Russian]
26. Урология. Российские клинические рекомендации. Под ред. Ю.Г.Аляева, П.В.Глыбочко, Д.Ю.Пушкаря. М.: Медфорум, 2017; с. 544. / Urologiia. Rossiiskie klinicheskie rekomendatsii. Pod red. Iu.G.Aliaeva, P.V.Glybochko, D.Yu.Pushkaria. M.: Medforum, 2017; s. 544. [in Russian]
27. Павлов Д.С., Зубкова А.Ю., Камаева И.А., Гуськова Е.Н. Спермограмма как один из важнейших лабораторных методов исследования фертильности мужчин. Молодой ученый. 2016; 26 (130): 30–4. / Pavlov D.S., Zubkova A.Yu., Kamaeva I.A., Gus'kova E.N. Spermogramma kak odin iz vazhneishikh laboratornykh metodov issledovaniia fert'il'nosti muzhchin. Molodoi uchenyi. 2016; 26 (130): 30–4. [in Russian]
28. Руководство ВОЗ по исследованию и обработке эякулята человека. 5-е изд. М.: Капитал-принт, 2012; с. 292. / Rukovodstvo VOZ po issledovaniu i obrabotke eiakuliata cheloveka. 5-e izd. M.: Kapital-print, 2012; s. 292. [in Russian]
29. Метелев А.Ю., Богданов А.Б., Ивкин Е.В. и др. Прогностическая ценность различных показателей спермы относительно мужской фертильности. Андрология и генитальная хирургия. 2015; 16 (4): 51–4. / Metelev A.Yu., Bogdanov A.B., Ivkin E.V. i dr. Prognosticheskaia tsennost' razlichnykh pokazatelei spermy otnositel'no muzhskoi fert'il'nosti. Andrologiia i genital'naia khirurgiia. 2015; 16 (4): 51–4. [in Russian]
30. Цветкова П., Бабюк И., Иванова С., Илиева И. Цитогенетическое исследование эякулята при мужском бесплодии. Здоровье мужчины. 2012; 3 (42): 116. / Tsvetkova P., Babiuk I., Ivanova S., Ilieva I. Tsitogeneticheskoe issledovanie eiakuliata pri muzhskom besplodii. Zdorov'e muzhchiny. 2012; 3 (42): 116. [in Russian]
31. Евдокимов В.В., Жуков О.Б., Бабушкина Е.В. Анализ параметров эякулята у мужчин в различных возрастных группах. Андрология и генитальная хирургия. 2016; 17 (2): 65–7. / Evdokimov V.V., Zhukov O.B., Babushkina E.V. Analiz parametrov eiakuliata u muzhchin v razlichnykh vozrastnykh gruppakh. Andrologiia i genital'naia khirurgiia. 2016; 17 (2): 65–7. [in Russian]
32. The Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine Diagnostic evaluation of the infertile male: a committee opinion. Fertil Steril 2012; 98 (2): 294–01.
33. Пашкова Е.Ю., Калинин С.Ю. Мужское бесплодие в XXI веке – реалии и перспективы. Новые возможности использования комбинированной стимулирующей терапии гонадотропинами. Эффективная фармакотерапия. 2013; 1: 26–31. / Pashkova E.Yu., Kalinchenko S.Yu. Muzhskoe besplodie v XXI veke – realii i perspektivy. Noveye vozmozhnosti ispol'zovaniia kombinirovannoi stimuliruiushchei terapii gonadotropinami. Effektivnaia farmakoterapiia. 2013; 1: 26–31. [in Russian]
34. Виноградов И.В., Афанасьева Л.М. Опыт лечения бесплодия у пациентов с синдромом Клайнфельтера. Вестн. последиплом. мед. образования. 2010; 3–4: 32–3. / Vinogradov I.V., Afanas'eva L.M. Opyt lecheniia besplodiia u patsientov s sindromom Klainfel'tera. Vestn. posleddiplom. med. obrazovaniia. 2010; 3–4: 32–3. [in Russian]
35. Белый Л.Е., Коньшин И.И. Особенности нарушений сперматогенеза после перенесенного острого эпидидимоорхита. Вестн. новых мед. технологий. 2013; 20 (3): 172–4. / Belyi L.E., Kon'shin I.I. Osobennosti narusheniia spermatogeneza posle perenesennogo ostrogo epididimoorkhita. Vestn. novykh med. tekhnologii. 2013; 20 (3): 172–4. [in Russian]
36. Базалицкая С.В. Особенности состояния гематотестикулярного барьера при различных формах мужского бесплодия. Здоровье мужчины. 2012; 4 (43): 142. / Bazalitskaia S.V. Osobennosti sostoiianiia gematotestikuliarnogo bar'era pri razlichnykh formakh muzhskogo besplodiia. Zdorov'e muzhchiny. 2012; 4 (43): 142. [in Russian]
37. Мсхалая Г.Ж., Калинин С.Ю., Тишова Ю.А. и др. Бесплодие у мужчин. State of art. М.: Практ. медицина, 2014; с. 80. / Mskhalaia G.Zh., Kalinchenko S.Yu., Tishova Iu.A. i dr. Besplodie u muzhchin. State of art. M.: Prakt. meditsina, 2014; s. 80. [in Russian]
38. Тавокина Л.В. Мужское бесплодие. Генетические аспекты. Почки. 2014; 2 (8): 9–13. / Tavokina L.V. Muzhskoe besplodie. Geneticheskie aspekty. Pochki. 2014; 2 (8): 9–13. [in Russian]
39. Глинкина Ж.И. Комплексное генетическое обследование мужчин: программы ИКСИ. Гинекология. 2006; 8 (4): 60–3. / Glinkina Zh.I. Kompleksnoe geneticheskoe ob sledovanie muzhchin: programmy IKSI. Ginekologiia. 2006; 8 (4): 60–3. [in Russian]
40. Martin RH. Cytogenetic determinants of male fertility. Hum Reprod Update 2008; 14: 379–90.
41. Zhang F, Lu C, Li Z et al. Partial deletions are associated with an increased risk of complete deletion in AZFc: a new insight into the role of partial AZFc deletions in male infertility. J Med Genet 2007; 44: 437–44.
42. Сухих Г.Т., Божедомов В.А. Мужское бесплодие. М.: Эксмо, 2009. / Sukhikh G.T., Bozhedomov V.A. Muzhskoe besplodie. M.: Eksmo, 2009. [in Russian]
43. Черешнев В.А., Пичугова С.В., Тулакина Л.Г. и др. Морфофункциональные изменения сперматозоидов при урогенитальной инфекции. Вестн. Уральской медицинской академической науки. 2013; 2 (44): 88–92. / Chereshev V.A., Pichugova S.V., Tulakina L.G. i dr. Morfofunktsional'nye izmeneniia spermatozoidov pri urogenital'noi infektsii. Vestn. Ural'skoi meditsinskoi akademicheskoi nauki. 2013; 2 (44): 88–92. [in Russian]
44. Жуков О.Б., Юрченко О.В., Кырпа В.И., Жуков А.А. Ультразвуковая соноэластография мошонки в диагностике фертильности мужчины. Андрология и генитальная хирургия. 2014; 2: 58–62. / Zhukov O.B., Iurchenko O.V., Kyra V.I., Zhukov A.A. Ul'trazvukovaia sonoelastografiia moshonki v diagnostike fert'il'nosti muzhchiny. Andrologiia i genital'naia khirurgiia. 2014; 2: 58–62. [in Russian]
45. Абубакиров А.Н. Повреждения ДНК сперматозоидов и мужское бесплодие. Урология. 2009; 3: 86–91. / Abubakirov A.N. Povrezhdeniia DNK spermatozoidov i muzhskoe besplodie. Urologiia. 2009; 3: 86–91. [in Russian]
46. Ломтева С.В., Савкина К.Г., Шестель А.Н. и др. Окислительный стресс и мужская репродуктивная система. Валеология. 2015; 1: 59–67. / Lomteva S.V., Savikina K.G., Shestel' A.N. i dr. Okislitel'nyi stress i muzhskaiia reproduktivnaia sistema. Valeologiia. 2015; 1: 59–67. [in Russian]
47. Kunzle R, Mueller MD, Hanggi W et al. Semen quality of male smokers and non-smokers in infertile couples. Fertil Steril 2003; 79: 287–91.
48. Saleh RA, Agarwal A, Sharma RK et al. Evaluation of nuclear DNA damage in spermatozoa from infertile men with varicocele. Fertil Steril 2003; 80: 1431–6.
49. Xing W, Krishnamurthy H, Sairam MR. Role of follitropin receptor signaling in nuclear protein transitions and chromatin condensation during spermatogenesis. Biochem Biophys Res Commun 2003; 312: 697–01.
50. Некрасова И.Л., Шестакова В.Г., Иванов А.Г., Артамонов А.А. Исследование фрагментации ДНК сперматозоидов в диагностике мужского бесплодия. Верхневолжский мед. журн. 2015; 3: 42–4. / Nekrasova I.L., Shestakova V.G., Ivanov A.G., Artamonov A.A. Issledovanie fragmentatsii DNK spermatozoidov v diagnostike muzhskogo besplodiia. Verkhnevolzhskii med. zhurn. 2015; 3: 42–4. [in Russian]
51. The Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine The clinical utility of sperm DNA integrity testing: a guideline. Fertil Steril 2013; 99 (3): 673–7.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Винник Юрий Юрьевич – д-р мед. наук, проф. каф. урологии, андрологии и сексологии ИПО ФГБОУ ВО «КрасГМУ им. проф. В.Ф.Войно-Ясенецкого». E-mail:vinnik33@mail.ru
Борисов Владимир Викторович – д-р мед. наук, проф. каф. нефрологии и гемодиализа ФГБОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М.Сеченова»

Причины расстройств и перспективы улучшения репродуктивного здоровья населения России.

Клиническая лекция

В.В.Борисов✉

ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М.Сеченова» Минздрава России. 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2
✉vzb56@yandex.ru

В статье в виде клинической лекции подробно рассмотрены демографические проблемы России за последние четверть века с анализом показателей рождаемости, смертности, прироста населения. Причиной этих процессов во многом являются проблемы бесплодия в супружеской паре, ведущий нередко – мужской фактор. В основе снижения мужской фертильности помимо социальных и экономических факторов лежат неблагоприятные экологические условия, профессиональные вредности, заболевания, передающиеся половым путем, раннее начало половой жизни в подростковом возрасте у юношей и девушек, случайные и беспорядочные половые связи, алкоголь, наркотики и пр. Особое место уделено роли эмоционального и оксидативного стресса, дефициту антиоксидантов и микроэлементов, необходимых для нормальной функции репродуктивной системы. В качестве примера рассмотрено успешное применение препарата Селцинк Плюс, содержащего цинк, селен, витамины С, Е, β-каротин в необходимой адекватной дозировке. Намечены пути совершенствования профилактики нарушений мужской репродуктивной функции и преодоления мужского бесплодия.

Ключевые слова: демография, рождаемость, смертность, мужское бесплодие, спермограмма, антиоксиданты, Селцинк Плюс.

Для цитирования: Борисов В.В. Причины расстройств и перспективы улучшения репродуктивного здоровья населения России. Клиническая лекция. Consilium Medicum. 2017; 19 (7): 70–75. DOI: 10.26442/2075-1753_19.7.70-75

Review

Causes of disorders and prospects for improving reproductive health in Russia.

Clinical lecture

V.V.Borisov✉

I.M.Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation. 119991, Russian Federation, Moscow, ul. Trubetskaya, d. 8, str. 2
✉vzb56@yandex.ru

Abstract

In the article in the form of a clinical lecture, the demographic problems of Russia in the last quarter of a century are analyzed in detail with the analysis of fertility, mortality, and population growth. The cause of these processes is in many respects the problems of infertility in a married couple, the leading factor is often the male factor. At the heart of the decline in male fertility, in addition to social and economic factors, there are unfavorable environmental conditions, occupational hazards, sexually transmitted diseases, early onset of sexual activity in adolescence in young men and women, casual and promiscuous sexual intercourse, alcohol, drugs, etc. A special place is paid attention to the role of emotional and oxidative stress, the deficit of antioxidants and microelements necessary for the normal function of the reproductive system. As an example, the successful use of Selzinc Plus, containing zinc, selenium, vitamins C, E, β-carotene in the required adequate dosage is considered. Ways of improving the prevention of violations of male reproductive function and overcoming male infertility are outlined.

Key words: demography, fertility, mortality, male infertility, spermogram, antioxidants, Selzinc Plus.

For citation: Borisov V.V. Causes of disorders and prospects for improving reproductive health in Russia. Clinical lecture. Consilium Medicum. 2017; 19 (7): 70–75. DOI: 10.26442/2075-1753_19.7.70-75

По определению Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) репродуктивное здоровье – состояние полного физического, умственного и социального благополучия, а не просто отсутствие болезней или недугов во всех сферах, касающихся репродуктивной системы, ее функций и процессов. За последние 6 лет в нашей стране отмечается положительная тенденция роста средней продолжительности жизни. Так, по данным Росстата на 2012 г., она составляет 70,3 года (средняя продолжительность жизни женщин – 76,1, мужчин – 64,3 года) по сравнению с данными 6-летней давности, когда этот показатель не превышал 66 лет (женщины – 73,9 года, а мужчины – 61,4 года). Однако на то же начало 2012 г. Россия занимала 2-е место в мире по показателям смертности на 1 тыс. человек.

Демографы предупреждают: если в корне не начать менять ситуацию, Россия может исчезнуть с карты мира. Численность населения, по их прогнозам, уже к 2030 г. может сократиться до 120 и даже 80 млн человек. Чтобы остановить это, каждая женщина детородного возраста долж-

на родить не менее 3 детей, желательны здоровых. 10 лет назад процент бесплодных браков в нашей стране составлял 18,5%, на сегодняшний день этот показатель, к сожалению, приблизился к 25%, иными словами почти каждая 4-я семья бесплодна. Но, несмотря на то, что экстракорпоральное оплодотворение (ЭКО) с 2008 г. стало доступным и бесплатным для всех женщин, даже в самых лучших клиниках желанный результат с первой попытки удается чуть меньше чем в 1/2 случаев (40–45%), а в рядовых он в 4–5 раз меньше – 20–25%.

В настоящее время в России сложилась модель суженного воспроизводства населения, характеризующаяся резким падением суммарного коэффициента рождаемости с 2,0 до 1,3, снижением доли повторных рождений с 51 до 41%. Сложившийся уровень рождаемости под влиянием социально-экономических факторов отражает существенное изменение тенденций в репродуктивном поведении населения, что выражается в сокращении числа женщин и семей, желающих иметь детей. На состояние репродуктивного здоровья существенное влияние оказывает соматиче-

ское и психическое здоровье населения. В последние годы увеличилась доля заболеваний с хроническим, рецидивирующим течением, возросло число лиц с заболеваниями системы кровообращения, нервной системы, мочеполовых органов, инфекционными болезнями. Отмечен рост числа психических заболеваний, алкоголизма, наркомании, а число больных туберкулезом за последние 5 лет увеличилось в 2 раза.

Рост населения – это не только экономический фактор. Люди активно рожают детей, когда у них имеются четкие здоровые ценности, не пораженные крайней степенью эгоизма и потребительства (так называемые чайлдфри), и есть цели в жизни и уверенность в будущем. Демографические проблемы стран «старой» Европы, заключающиеся в позднем вступлении в законный брак, низкой рождаемости, сокращении числа детей в семье, европейской «толерантности» к сексуальным извращениям и однополым бракам, являются яркой иллюстрацией подобной общественной деградации. Дело дошло до того, что ВОЗ изменила принципиальное отношение к проблеме бесплодия. Если ранее под бесплодием понимали неспособность забеременеть и произвести потомство после 1 года (или более) регулярного незащищенного секса, теперь таких людей решили считать инвалидами. Кроме того, к бесплодным причислили и всех, кто не может найти подходящего сексуального партнера или испытывает дефицит сексуальных контактов, чтобы завести детей.

Согласно предложенному новому стандарту ВОЗ, бесплодие приравнено к инвалидности, а в соответствии с современными тенденциями «толерантности» к разным сексуальным извращениям, однополым бракам и прочему гетеросексуальные одинокие мужчины и женщины, геи и лесбиянки, которые хотят иметь детей, теперь смогут иметь такой же приоритет при получении квоты на ЭКО, как и те, кто не может завести детей по состоянию здоровья. По мнению специалистов ВОЗ, это «большой шанс» как для геев, так и просто одиноких мужчин и женщин, чтобы получить право на размножение. Многие медики разных стран уже раскритиковали эту инициативу. По их мнению, подобное «нововведение» выходит за рамки здравоохранения и необоснованно вторгается в социальную сферу. Однако министерства здравоохранения стран мира, куда ВОЗ направит новые стандарты, к счастью, не будут обязаны строго следовать предписаниям этой организации.

Демографический кризис Россия переживает со времени распада Советского Союза – за 20 с лишним лет численность населения в России сократилась более чем на 6 млн человек. Демографическая история России этих последних лет представляет собой одну из наиболее ярких иллюстраций влияния политических и экономических факторов на динамику важнейших демографических показателей. В начале 1990-х сотни публицистических и академических материалов были посвящены так называемому «российскому кресту» – демографической катастрофе, столь очевидно иллюстрировавшейся пересекавшимися почти под прямым углом графиками показателей – рождаемости (уходившей вниз) и смертности (уходившей вверх). Последовавшее затем десятилетие (примерно с 1994 г. по 2004 г.) стало свидетельством необычного – почти параллельного – движения показателей рождаемости и смертности: в 1994–1997 гг. они оба шли в целом вниз, в 1999–2003 гг. – оба шли в целом вверх.

Принятые государством меры привели к тому, что начиная с 2006 г. рождаемость и смертность наконец пошли навстречу друг другу: рождаемость стала постепенно увеличиваться, смертность – снижаться. В середине 2012 г. показатели рождаемости и смертности встретились еще раз – через 20 лет после того, как разошлись. В этот раз новый «российский крест», кажется, имел шанс получиться зеркальным тому, каким он был в начале 1990-х, так как

теперь рождаемость росла, а смертность падала. Но настоящего креста, к сожалению, пока не получилось. В то время как смертность пусть неустойчиво, но все же снижалась, рождаемость, начав расти с уровня в 8,3 человека на 1 тыс. населения и достигнув полосы значений в 13,2–13,4 на 1 тыс. населения, дальше расти перестала.

Тем не менее, согласно данным Росстата, в течение последних 10–12 лет в России наблюдается устойчивая тенденция к постепенному повышению рождаемости при снижении уровня смертности. Так, за последние 3 года численность населения в нашей стране выросла почти на 2 млн человек: на смену естественной убыли, господствовавшей в постсоветской России, пришел естественный прирост. Он оказался весьма скромным, но был – настоящим, действительным, реальным естественным приростом населения: 2013 г. – 22,9 тыс. человек; 2014 г. – 33,7 тыс.; 2015 г. – 32,1 тыс. Всего за 3 года, в 2012–2015 гг., естественный прирост населения России составил 88,7 тыс. человек.

В феврале–марте 2016 г. показатель смертности, достигнув локального минимума в 12,8 человека на 1 тыс. населения, прекратил снижаться и стал медленно расти, поднявшись к марту 2017 г. до 13,0, а показатель рождаемости, колебавшийся в течение почти 4 лет в пределах 13,2–13,4 человека на 1 тыс. населения, резко пошел вниз, упав к марту 2017 г. до 12,0. Образовавшийся разрыв между быстро снижающейся рождаемостью и медленно увеличивающейся смертностью вновь после 3-летнего перерыва означал возобновление естественной убыли населения. Уже по итогам 2016 г. естественная убыль населения составила 2,3 человека на 1 тыс. населения. Скорость, с которой в последнее время она стала увеличиваться: с декабря 2016 по март 2017 г. естественная убыль населения суммарно составила уже 78,4 тыс. человек. Т.е. всего за 4 мес она «съела» уже 9/10 от кумулятивного естественного прироста, с таким трудом накопленного в течение предшествовавших 3 лет (88,7 тыс. человек).

Увеличение естественной убыли населения в 2016–2017 гг. (на 1,2 человека на 1 тыс. населения в год) почти вдвое меньше, чем увеличение этого показателя в начале 1990-х (на 2,0 человека на 1 тыс. населения в год). Такое несоответствие демографу объясняют тем, что смертность в 2016–2017 гг. росла медленнее, чем в 1990–1994 гг., а снижение рождаемости в 2016–2017 гг. (на 1,21 человека на 1 тыс. населения в год) происходит подобно 1990–1993 гг. (на 1,28 человека на 1 тыс. населения в год). Причиной этого, по-видимому, является выход из детородного возраста относительно многочисленного поколения женщин 1970–1980-х годов рождения и вход в детородный возраст относительно малочисленного поколения женщин 1990–2000-х годов рождения. Очевидно, эта причина, играющая важную роль, будет сохранять свое влияние по крайней мере в ближайшие 15–20 лет. Именно поэтому проблемы сохранения и повышения фертильности, сохранения семейных ценностей, увеличения числа детей в семье, борьба с мужским и женским бесплодием приобретают сегодня особую актуальность.

Вернемся к основным определениям. Только что мы привели данные российской демографии. Демография (др.-греч. δῆμος – народ, γράφω – пишу) – наука о закономерностях воспроизводства населения, о зависимости его характера от социально-экономических и природных условий, миграции, изучающая численность, территориальное размещение и состав населения, их изменения, причины и следствия этих изменений и дающая рекомендации по их улучшению. Фертильность (лат. fertilis – плодородный, плодovitый) – способность половозрелого организма производить жизнеспособное потомство. Она противоположна понятию «стерильность». Бесплодие – это отсутствие беременности в течение 1 года при регуляр-

ной половой жизни без использования противозачаточных средств.

Статистика показывает: отсутствие беременности в течение 1 года наблюдается примерно у 10–25% пар, из них за медицинской помощью обращаются 15–50%. В отсутствие лечения 23% пар удается зачать ребенка в течение 2 лет и еще 10% – в течение 4 лет после начала наблюдения. От 2 до 10% пар не могут зачать ребенка естественным путем, 10–25% пар не могут иметь 2-го ребенка, около 5% остаются бездетными. Около 40% случаев приходится на мужское бесплодие, 40% – на женское, остальные 20% – на смешанное.

В общей структуре причин расторжения браков, по данным на 2011 г., на бесплодие приходится примерно 7,5%. На 2–4-м годах брака уровень разводов среди бездетных супругов в 2–4 раза выше, чем среди пар, имеющих детей, т.е. примерно 2/3 бесплодных браков расторгаются, тогда как в семьях с детьми частота разводов составляет всего 8%. Данные ВОЗ за 2011 г. указывают на то, что в мире этим недугом страдают в среднем где-то 60–80 млн пар, среди которых 2–10% не могут зачать ребенка естественным путем, еще, что не менее важно, 10–25% не имеют материальной возможности иметь больше 1 ребенка. В связи с этим, как уже было сказано выше, бесплодие в настоящее время рассматривается не только как биологическое, но и как социально-психологическое неблагополучие семьи, при котором имеют место действие и взаимовлияние многочисленных факторов.

На протяжении последних десятилетий уровень рождаемости становится все менее предсказуемым. Снижение общего числа рождений детей продолжается как за счет добровольной бездетности, так и за счет бесплодия. Эта проблема в настоящее время приобрела государственное значение. Известно, что репродуктивный потенциал мужчины огромен: среднестатистический мужчина за свою жизнь выделяет в среднем около 20 л спермы, теоретически каждый фертильный мужчина способен породить детей в 500 раз больше, чем число людей, живущих сегодня на нашей планете. К счастью, из каждых 228 половых актов оплодотворение может произойти только во время одного из них. В отличие от мужского женский организм за всю жизнь способен воспроизвести всего около 7 млн яйцеклеток. При этом необходимо заметить, что при обследовании состояния репродуктивной системы женщин истинная распространенность вторичного бесплодия, по статистике, оказалась почти в 2 раза выше, чем по данным обращаемости.

Подавляющее число женщин в нашей стране считают, что в идеальной семье должно быть 1–2 ребенка. Если 1-го ребенка женщина может родить, что называется, для себя, то 3-го, доказано, «заказывает» мужчина. Проблема неполной семьи может быть причиной социального неблагополучия. Исследования психологов показывают: дети, выросшие без отца, в 5 раз чаще совершают самоубийство, в 35 раз чаще сбегают из дома, в 10 раз чаще становятся наркоманами. Каждая 6-я женщина делает аборт, потому что ее мужчина не желает иметь ребенка, каждый 3-й аборт женщина делает потому, что не в состоянии обеспечить воспитание ребенка в одиночку. Устранение хотя бы этих двух причин могло бы привести к рождению 440 680 желанных детей в год.

С проблемой бесплодия сталкиваются и обращаются за медицинской помощью 15% супружеских пар, при этом в 1/2 случаев при обследовании мужчины обнаруживают аномальные показатели эякулята, свидетельствующие о мужском факторе бесплодия. Уровень бесплодия среди российских пар составляет 17%, что является высоким показателем, представляющим угрозу национальной безопасности страны.

Мировые исследования показали, что существует прямая связь качества спермы с общим состоянием здоровья

мужчин. В исследовании американских ученых Стенфордского медицинского центра участвовали 9387 мужчин в возрасте 30–50 лет, которые с 1994 по 2011 г. провели курсы лечения бесплодия. Примерно 50% из них имели неудовлетворительное качество спермы. У 44% были диагностированы соматические заболевания: кожные, эндокринные и сердечно-сосудистые, в частности артериальная гипертензия, на основании чего был сделан вывод об их генетической предрасположенности к бесплодию, так как на репродуктивную функцию влияет всего 15% генов, большинство из них контролирует и другие процессы в мужском организме. У страдающих бесплодием мужчин по сравнению с фертильными повышен риск развития практически всех наиболее часто встречающихся онкологических заболеваний, при этом некоторые формы рака встречались у бесплодных мужчин особенно часто. Поэтому нарушения репродуктивной функции – это тревожный сигнал, означающий, что у мужчины могут быть более серьезные проблемы со здоровьем, его нужно внимательно и всесторонне обследовать в кратчайшие сроки.

Отчетственные данные говорят о высокой распространенности инфекций, передаваемых половым путем. Это подтверждает актуальность разъяснительной работы и комплекса мер лечебно-профилактического характера. Не зная симптомов заболевания и причин его появления, подростки и взрослые мужчины нередко предпочитают самолечение, которое черпают из Интернета, со слов друзей. Ошибочная диагностика и неадекватная терапия только усугубляют течение заболевания, приводят к хроническим формам, которые и нарушают фертильность в дальнейшем. По данным андрологических исследований, уже у мальчиков школьного возраста наблюдаются нарушения репродуктивной функции (до 60%). Причины этого разные, и прежде всего то, что раннее сексуальное развитие мальчика ни к чему хорошему однозначно не приводит: рано начинают воздействовать известные пороки общества – наркомания, токсикомания, курение, алкоголизм, заболевания, передаваемые половым путем (ЗППП) у подростков и юношей. Имеет значение и распространение ВИЧ-инфекции, туберкулеза и хронических заболеваний. Поэтому на охрану репродуктивного здоровья мальчиков сегодня должно быть обращено особое внимание.

Именно пропаганда здорового образа жизни, санитарное просвещение, семейное нравственное и гигиеническое воспитание детей и подростков являются важными условиями охраны и повышения репродуктивного здоровья, предупреждения ЗППП, профилактики абортов. Если 15 лет назад, по статистике, в половые отношения вступали только 43,7% мальчиков 14–18 лет, то в прошлом году эта цифра выросла до 70,5%. Исследования показали, что генные изменения, врожденные и наследственные болезни детей во многом передаются по отцовской линии. Это подчеркивает значимость проблем улучшения мужского здоровья подрастающего поколения.

Инфекции и травмы мужских половых органов могут стать причиной бесплодия обструктивной и аутоиммунной природы. Здоровье мужчины-партнера прямо влияет на вынашивание ребенка. По последним данным, наличие у мужа любой инфекции, передаваемой половым путем, увеличивает вероятность выкидыша на 90%. Большое число молодых мужчин страдают хроническим простатитом, в основе которого все те же ЗППП. Исследования последних лет показали, что уреоплазма и микоплазма могут приводить к тяжелым нарушениям у плода, а вирус простого герпеса 1 и 2-го типа является причиной хронических воспалительных процессов в тканях плода и самопроизвольного аборта. Поскольку эти инфекции порой внешне не проявляются, многие женщины могут не подозревать, что заражены. При этом, если лечить только женщину, реинфекция от мужа или полового партнера неизбежна.

В 2007 г. 10,5% несовершеннолетних девочек оказались беременными от юношей-ровесников. Сексуальную жизнь девочки нередко начинают очень рано, порой и в 13 лет. При этом если о способах секса подростки в высшей степени осведомлены, то о последствиях знают очень мало, а думают и того меньше. В результате зачастую ранний секс заканчивается абортom. Статистика приносит вроде бы утешительные цифры: с 2013 г. число подростковых абортom в России снизилось более чем в 2 раза. Если в 2013 г. число прерываний беременности у несовершеннолетних в возрастной группе до 18 лет было около 20 тыс., то в 2015-м – около 9 тыс. Но проблема подростковых абортom остается – это все равно очень много. Необходимо учитывать, что уменьшение этого показателя совсем не связано с сознательностью подростков. Девочки не могут забеременеть чаще из-за состояния своего здоровья. Снизилось количество яйцеклеток у будущих матерей. Причин такого положения много. Одна из них – всеобщее стремление к диетам. Соблюдение «порочной» диеты отрицательно влияет на возможность забеременеть. Чрезмерное увлечение спортом и недостаток калорий могут оказывать негативное действие на менструальный цикл. У нынешних подростков – и девочек, и мальчиков – могут быть серьезные проблемы с репродуктивной системой. Подобные хаотичные сексуальные отношения могут стать причиной не только сексуальных, но и репродуктивных расстройств, генных и наследственных заболеваний.

Одним из факторов риска снижения плодovitости мужчин из-за ухудшения качества спермы является эмоциональный стресс. Психологический стресс отрицательно влияет на концентрацию сперматозоидов, их внешний вид, способность оплодотворять яйцеклетки. При этом сила стресса может быть непосредственно связана с уменьшением количества и подвижности сперматозоидов в эякуляте. Избыточная выработка глюкокортикоидов надпочечниками может уменьшать продукцию гонадотропинов, мужских половых гормонов и сперматогенез в целом. Как пример, безработные, согласно популяционным исследованиям, имеют более значительное ухудшение качества спермы по сравнению с работающими мужчинами вне зависимости от уровня стресса в производственных условиях.

Как правило, чем больше зарабатывает мужчина, тем чаще он страдает от избыточной массы тела. У женщин, наоборот, меньший заработок означает большую массу тела. Эпидемическое распространение ожирения в

мире и в нашей стране, в частности, не только эстетическая проблема. Она во многом зависит от образа жизни, питания, физической активности. Однако, как показали исследования последних лет, необходимо учитывать и развитие возрастного дефицита андрогенов, начинающееся в 35–40 лет, и непосредственное влияние жировой ткани на обмен андрогенов с их превращением в эстрогены в мужском организме. Не зря в последнее время среди причин мужского бесплодия стали пристально рассматривать эндокринные и сосудистые нарушения, в основе которых оказались оксидативный стресс и эндотелиальная дисфункция. Именно поэтому нарастающая масса тела у мужчины прежде всего должна заставить подумать о возможном андрогенном дефиците.

Ожирение напрямую влияет на количество сперматозоидов и качество спермы за счет изменений ДНК. Избыток жировой ткани приводит к гормональному дисбалансу у мужчин, вследствие которого происходят сдвиги в уровнях половых гормонов, и уменьшается число сперматозоидов. У молодых мужчин, страдающих ожирением, уменьшается число полноценных сперматозоидов в эякуляте, сокращается их подвижность, что уменьшает шансы на оплодотворение яйцеклетки. Австралийскими учеными в 2016 г. на основе метаанализа 30 научных работ, посвященных связи ожирения и мужской фертильности, было установлено, что шансы на рождение ребенка у полных мужчин даже после того, как они прибегали к вспомогательным репродуктивным технологиям, были в 3 раза ниже, чем у мужчин с нормальной массой тела. Нарушения метаболизма, вызванные ожирением, приводили к повышенной фрагментации ДНК сперматозоидов, что является одной из главных причин неудач вспомогательных репродуктивных технологий у этих больных. Рацион питания, который богат витаминами E, D, C, цинком, фолиевой кислотой, волокнами, селеном и полиненасыщенными жирными кислотами, в значительной степени связан со снижением риска астенозооспермии на 51%. Доказано, что содержание антиоксидантов и других питательных веществ в пище обратно пропорционально частоте астенозооспермии.

Как показали исследования последних лет, одним из основных факторов, снижающих мужскую фертильность, является окислительный стресс, который нарушает функции сперматозоидов человека и активирует внутренний каскад механизмов гибели этих клеток. Одним из ключевых влияний окислительного стресса на спермато-

зоиды является активизация окисления жиров, что приводит к образованию соединений, способных нарушать функцию сперматозоидов. Оксидативный стресс имеет место у 38–50% мужчин с нарушениями качества спермы. Он считается причиной многих заболеваний, таких как нейродегенеративные расстройства, аутоиммунные заболевания и злокачественные новообразования. Оксидативный стресс обусловлен дисбалансом выработки активных форм кислорода и антиоксидантной защиты в клетке, что приводит к повреждению клеточных органелл, инактивации основных метаболических ферментов и нарушению путей передачи сигналов. Он индуцирует пероксидативное повреждение плазматической мембраны сперматозоидов, фрагментацию ДНК в ядерном/митохондриальном геноме спермы. Именно это диктует необходимость применения антиоксидантов и микроэлементов в комплексной терапии мужского бесплодия.

Высокой антирадикальной активностью обладает витамин Е (α -токоферол). В организме он помогает восстановиться свободному радикалу, но при этом сам становится не вполне полноценным. Чтобы вернуть антиоксидантную активность, его тоже надо восстанавливать. На помощь приходит аскорбиновая кислота, если она есть в достаточном количестве. Однако затем и ее нужно восстановить ферментными антиоксидантами: пероксидазами и др. Таким образом, токоферолу для полноценной работы в организме необходима группа веществ. Жирорастворимый растительный пигмент из группы каротиноидов – β -каротин, поступая в организм, накапливается в нем и превращается в ретинол (витамин А), который также является антиоксидантом и, кроме всего прочего, способствует усвоению цинка. Поэтому сочетание селена, цинка, β -каротина, витаминов Е и С является оптимальным антиоксидантным комплексом.

Следует непременно учитывать, что для проявления антиоксидантных свойств организму необходимы количества витаминов, значительно превышающие суточную потребность. В этом отношении явные преимущества имеет минерально-антиоксидантный комплекс Селцинк Плюс, в 1 таблетке которого содержится 180 мг (257% суточной потребности) витамина С и 31,5 мг (315% суточной потребности) витамина Е. Одна таблетка препарата Селцинк Плюс содержит 7,2 мг цинка, 0,05 мг селена и 4,8 мг β -каротина (провитамина А).

В последние годы большое внимание уделяется изучению влияния разных микроэлементов на здоровье человека. Это связано со значительной (до 70%) распространенностью их дефицита среди всех групп населения, а также чувствительностью органов и систем человека к их недостатку, доступностью клинико-эпидемиологической диагностики дефицитных состояний и наличием эффективных методов и средств коррекции. Примером могут служить необходимые репродуктивной системе цинк и селен, не обладающие способностью накапливаться в организме.

Развитие цинк-дефицитных состояний традиционно связывают с особенностями питания, дефицитом микроэлемента в рационе. Однако местные геохимические условия оказывают не менее значительное воздействие на накопление и сохранение цинка в организме, чем питание. Например, повышенное содержание железа – антагониста цинка, в источниках питьевого водоснабжения. Наиболее частыми причинами недостаточности цинка у взрослых являются: заболевания кишечника, печени и почек, хронический стресс, курение, злоупотребление алкоголем, наркомания, прием медикаментов (противозачаточных средств, стероидов, антацидов, антигистаминных средств, тетрациклина, изониазида), лучевая терапия, производственные и бытовые интоксикации (свинцом, кадмием, ртутью, оловом, медью, железом, кальцием), неадекватное питание (вегетарианство, неполноценное белковое пита-

ние), воздействие ионизирующей радиации. В настоящее время дефицит потребления цинка отмечен практически во всех регионах нашей страны.

Содержание цинка в сперматозоидах составляет 1900 мкг/г. Считается, что именно сперматозоиды являются носителями запаса цинка, необходимого для нормального течения всех фаз дробления оплодотворенной яйцеклетки, вплоть до ее фиксации в полости матки. Физиологическая роль цинка, содержащегося в секрете простаты, заключается в реализации механизмов разобщения головки и хвоста сперматозоидов, а также способности хроматина к деконденсации.

Известно, что предстательная железа наиболее богата цинком и накапливает его. Количество цинка в ткани простаты в 10 раз больше, чем в ткани других органов. Максимальная концентрация цинка в периферической зоне и минимальная – в центральной. Антибактериальная защита простаты непосредственно связана с простатическим антибактериальным фактором – цинк-пептидным комплексом. При бактериальном простатите отмечается снижение уровня цинка, который мало изменяется на фоне его перорального приема, при абактериальном простатите наблюдается восстановление уровня цинка при его экзогенном поступлении.

Согласно Европейским рекомендациям по применению витаминов и минералов суточная потребность взрослого человека в селене составляет примерно 65 мкг, а его оптимальная концентрация в сыворотке крови – 115–120 мкг/л. Селен является одним из важных непрямым антиоксидантов – агентом, способствующим детоксикации реакционноспособных производных кислорода в организме. Селен участвует в окислительно-восстановительных процессах, синтезе функциональных специфических белков, обмене жиров и углеводов, детоксикации тяжелых металлов, оказывает антиоксидантное и радиопротекторное действие. Селен является антипролиферативным агентом, который рассматривается как онкопротектор, в том числе в отношении рака простаты. Селен в виде селенпротеина входит в состав капсулы сперматозоида и несет ответственность за сохранность целостности жгутиков и, таким образом, подвижность сперматозоидов.

Препарат Селцинк Плюс, содержащий антиоксиданты и микроэлементы, доказал свою эффективность и безопасность, показал обнадеживающие результаты лечения нарушений сперматогенеза у больных хроническим абактериальным простатитом. Так, по данным НИИ урологии в результате приема препарата Селцинк Плюс по 2 таблетки в течение 1 мес объем эякулята увеличился на 39%, число сперматозоидов – на 56%, число нормальных форм – на 18%, а их общая подвижность – на 37%. Немаловажно и повышение уровня селена в эякуляте с 42 до 52 мкг/л (на 24%), что значительно улучшило качество и фертильность спермы.

Проведенные исследования убеждают в том, что мужская фертильность – динамично меняющийся показатель, чувствительный по отношению к обнаруженным воздействиям, который может существенно измениться в лучшую сторону при условии устранения неблагоприятных влияний. Медицина XXI в. имеет четкую профилактическую направленность. Сегодня возникает настоятельная необходимость принятия мер профилактического характера и информирования мужчин о факторах, повышающих и снижающих вероятность зачатия. Одним из возможных решений является создание при поддержке профессиональных сообществ информационных ресурсов, ориентированных на пациентов. Примерами могут служить сайт Европейской ассоциации урологов (<http://patients.uroweb.org/>) и созданный при участии Российской ассоциации репродукции человека сайт «Школа ЭКО» (<https://www.ivfshool.ru/>).

В настоящее время, к сожалению, мы все еще стараемся пропагандировать в основном вопросы предохранения от ЗППП и нежелательного зачатия, но никак не воздержание от хаотичных половых контактов с разными партнерами. Хотя от многочисленных половых контактов и приобретаются ЗППП. Мы рассказываем подросткам о том, что надо использовать презервативы, что они и усваивают очень четко: половая жизнь с кем угодно после таких объяснений – вполне нормальное явление, главное – надеть вовремя презерватив. Все остальное: этика отношений между мужчиной и женщиной, сексуальная брезгливость в контакте с незнакомыми и порой нездоровыми партнерами, возможности преждевременного начала половой жизни до и в начале периода формирования половой зрелости – все это, к сожалению, упускается. Продолжая кампанию разъяснений, ограниченных рекламой презервативов, мы в итоге приходим к отсутствию санитарно-гигиенической культуры у тех, кому проповедуем эти истины, порой являющиеся неверными и порочными.

Меры профилактики мужского бесплодия известны:

- раннее выявление и лечение инфекционных заболеваний мочеполовой системы, в том числе ЗППП; коррекция сахарного диабета; своевременное оперативное

лечение по поводу крипторхизма, варикоцеле, гидроцеле;

- планирование семьи, разъяснительно-образовательная работа;
- отказ от вредных привычек: курения, употребления алкоголя, наркотиков;
- исключение профессиональных вредностей: ионизирующего излучения, контакта с анилиновыми красителями, пестицидами, тяжелыми металлами;
- отказ от приема анаболических стероидов, частых тепловых процедур (баня).

Мы уверены, что мужской фактор бесплодия в браке все еще недооценен, поэтому экспериментальная и клиническая андрология и репродуктология бурно развиваются. Сегодня имеется настоятельная необходимость делиться передовым опытом, восполняя дефицит необходимых теоретических знаний и практических рекомендаций для андрологов и урологов. Особую актуальность приобретают возрастающий интерес врачей смежных специальностей (гинекологи, репродуктологи, эмбриологи, эндокринологи, терапевты и педиатры) и возможность широко обсуждать проблемы семейного бесплодия и междисциплинарного взаимодействия для успешного решения проблем репродукции и улучшения фертильности.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРЕ

Борисов Владимир Викторович – д-р мед. наук, проф. каф. внутренних и профессиональных болезней медико-профилактического фак-та ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М.Сеченова».
E-mail: vvb56@yandex.ru

Эректильная дисфункция. Актуальные вопросы диагностики и лечения: в фокусе – силденафил

Д.Г.Макушин^{✉1,2}, Д.И.Трухан²

¹ФГБУЗ «Западно-Сибирский медицинский центр» ФМБА России. 644000, Россия, Омск, ул. Красный Путь, д. 127а;

²ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Минздрава России. 644099, Россия, Омск, ул. Ленина, д. 12

✉dmg1@mail.ru

В статье рассматриваются разные аспекты взаимодействия уролога и интерниста (терапевта, врача общей практики) в диагностике и лечении эректильной дисфункции.

Ключевые слова: эректильная дисфункция, уролог, интернист, диагностика, лечение, силденафил, Визарсин.

Для цитирования: Макушин Д.Г., Трухан Д.И. Эректильная дисфункция. Актуальные вопросы диагностики и лечения: в фокусе – силденафил. Consilium Medicum. 2017; 19 (7): 76–82. DOI: 10.26442/2075-1753_19.7.76-82

Review

Erectile dysfunction. Actual issues of diagnostics and treatment: in the focus sildenafil

D.G.Makushin^{✉1,2}, D.I.Trukhan²

¹West-Siberian Medical Center. 644000, Russian Federation, Omsk, ul. Krasnyi Put', d. 127a;

²Omsk State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation. 644099, Russian Federation, Omsk, ul. Lenina, 12

✉dmg1@mail.ru

Abstract

This article discusses various aspects of the interaction of the urologist and internist (therapist, general practitioner) in the diagnosis and treatment of erectile dysfunction.

Key words: erectile dysfunction, urologist, internist, diagnosis, treatment, sildenafil, Vizarsin.

For citation: Makushin D.G., Trukhan D.I. Erectile dysfunction. Actual issues of diagnostics and treatment: in the focus sildenafil. Consilium Medicum. 2017; 19 (7): 76–82. DOI: 10.26442/2075-1753_19.7.76-82

В настоящее время под эректильной дисфункцией (ЭД) понимается неспособность пациента достигать и/или поддерживать адекватную эрекцию полового члена, необходимую для осуществления полноценного полового акта, в 1/2 и более случаев, что ограничивает или делает невозможным удовлетворительное половое общение.

Эпидемиология и причины

По мнению экспертов Всемирной организации здравоохранения, в 2010 г. в мире насчитывалось около 400 млн пациентов с ЭД, а к 2025 г. прогнозируется увеличение их численности до 900 млн, что обусловлено негативным влиянием на половую функцию растущего количества соматических заболеваний (ожирение, метаболический синдром, сахарный диабет – СД и др.) и ожидаемым увеличением продолжительности жизни мужского населения планеты, что сопровождается ассоциированным с возрастом андрогенным дефицитом [1].

По данным масштабного многоцентрового исследования MMAS (Massachusetts Male Aging Study) по изучению проблем старения у мужчин, у 52% мужчин старше 40 лет развивается ЭД разной степени выраженности, с возрастом распространенность этой патологии увеличивается и достигает к 70 годам 67% [2, 3].

Результаты российского эпидемиологического исследования свидетельствуют, что ЭД встречается у 48,9% российских мужчин и тесно связана с наличием у них расстройств мочеиспускания, артериальной гипертензии (АГ), СД, избыточной массы тела и ожирения [4]. Таким образом, ЭД является междисциплинарной проблемой, требующей комплексного подхода к профилактике, диагностике и терапии.

Долгое время считалось, что основной причиной развития ЭД являются психологические проблемы. Мужчины

связывали свои неудачи со стрессом, депрессией, неурядицами и разногласиями в семейной жизни. Однако многочисленные исследования конца XX – начала XXI в. в этой области установили связь ЭД с возрастом мужчин и наличием у них сопутствующих заболеваний и показали, что психогенная ЭД возникает только в каждом 5-м случае. А большая же часть (80%) приходится на органическую дисфункцию, хотя присоединение психогенного компонента может усугублять расстройства органической природы.

Эти исследования способствовали формированию представлений об эрекции как о реакции, требующей нормального функционирования нервной, эндокринной и сердечно-сосудистой системы, адекватного обмена веществ на тканевом уровне в кавернозных телах, а также о роли ЭД как синдрома, который может сопровождать атеросклеротическое поражение коронарных, мозговых и периферических артерий.

У ряда пациентов ЭД может быть первым проявлением обменно-метаболических нарушений и сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). ЭД рассматривается в качестве независимого фактора риска развития острого инфаркта миокарда, мозгового инсульта и смерти от любых причин, а диагностика, направленная на обнаружение ЭД у мужчин с СД, позволяет повысить чувствительность скрининга по поводу бессимптомно протекающей ишемической болезни сердца (ИБС) [5, 6].

Факторы риска ССЗ, такие как нарушения липидного и углеводного обмена, курение и АГ, также являются и факторами риска ЭД [7–9].

При обследовании пациентов, обратившихся к урологу по поводу ЭД, у них часто впервые выявляются АГ, атеросклероз мозговых и коронарных артерий, СД. С другой

Органическая ЭД	Психогенная ЭД
Постепенное начало	Внезапное начало
Прогрессирующая	Периодическая
Постоянная	Ситуационная
Связана с каким-либо заболеванием или приемом лекарственных препаратов	Связана с психологическим стрессом, стрессовой ситуацией в семье/на работе
Ночная/утренняя эрекция отсутствует	Ночная/утренняя эрекция сохранена

стороны, у многих пациентов, страдающих ССЗ и СД и наблюдающихся у терапевта (кардиолога, эндокринолога), имеется ЭД. Кроме этого, прием целого ряда лекарственных препаратов: антигипертензивных (β -адреноблокаторы – β -АБ, тиазидные диуретики, в меньшей степени – блокаторы кальциевых каналов – БКК и ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента – ИАПФ), сердечных гликозидов, селективных ингибиторов обратного захвата серотонина, трициклических антидепрессантов и других – может оказывать негативное влияние на эректильную функцию пациента. К клиническим признакам медикаментозной ЭД относят относительно быстрое начало, наличие временной связи с приемом лекарственного препарата, отрицательно влияющего на различные звенья полового акта, и уменьшение выраженности ЭД или полное ее исчезновение после отмены препарата.

Стандарт первичной медико-санитарной помощи при ЭД [10] регламентирует участие в лечебно-диагностическом процессе при ЭД уролога и эндокринолога (при вспомогательном участии врача-психотерапевта), но не предусматривает участия врачей первичного звена здравоохранения (терапевта и врача общей практики). Однако если пациент с проблемой ЭД обращается к урологу или эндокринологу, то ему проводится необходимый комплекс лабораторных и инструментальных исследований, в том числе и исследование липидов крови, что при наличии изменений подразумевает консультативную помощь интерниста (терапевта или кардиолога).

Вместе с тем нарушения эрекции – явление деликатного характера, и пациенты не спешат сообщать об этой проблеме врачу. Существуют данные, согласно которым только 20% мужчин, страдающих ЭД, обращаются за медицинской помощью и только чуть более 30% из них получают лечение. Остальные не считают ЭД болезнью, а воспринимают ее как нормальное проявление старения, следствие стрессов и усталости. Таким образом, более 75% мужчин не обращаются с этой проблемой к врачам, а неэффективное самолечение приводит к дальнейшему прогрессированию не только ЭД, но и коморбидной патологии. В этой связи актуальна проблема раннего выявления ЭД, что подразумевает участие в ее решении врача общей практики и терапевта [11, 12].

Мужчины откладывают обращение к врачу по целому ряду причин:

- 1) испытывают смущение и стыдливость;
- 2) считают, что это явление временное и скоро все само собой нормализуется;
- 3) боятся узнать, что проблема слишком серьезная и уже ничто не поможет;
- 4) не ведут и не стремятся к активной половой жизни, соответственно, проблемы с эрекцией не являются значимыми.

Для того чтобы решиться на визит к врачу было легче, существуют бесплатные горячие линии, интернет-сайты и онлайн-консультации, где квалифицированные специалисты анонимно отвечают на вопросы, касающиеся ЭД и методов ее лечения [13].

Существенным сдерживающим фактором для мужчин с проблемой ЭД является и то, что подавляющее большин-

ство врачей первичного звена – женщины. Однако этот минус может быть плюсом, если рассматривать проблему ЭД не как изолированную мужскую проблему, а как семейную проблему. И это в определенной степени облегчает врачу общей практики (терапевту) выявление ЭД в беседе с супругой пациента [14]. Существует ряд поведенческих признаков, которые позволяют сделать предположение, что мужчина испытывает трудности с потенцией, даже если он сам пытается делать вид, что все в порядке. Так, к первым признаками наличия ЭД, которые врач первого контакта может выявить при беседе с супругой пациента, относятся:

- 1) избегание супругом половых контактов разными способами (поздно приходит домой, поздно засиживается за компьютером, ссылается на усталость, головную боль и т.п.);
- 2) не замечает или игнорирует намеки или прямые предложения об интимной близости;
- 3) не является инициатором полового акта [15].

Для оценки выраженности ЭД достаточно заполнить опросник Международного индекса эректильной функции (МИЭФ-5), включающий 5 вопросов и 5 вариантов ответа на них, подсчитать сумму баллов (5–10 баллов соответствуют выраженной ЭД, 21–25 баллов свидетельствуют об отсутствии ЭД) и принять решение совместно с пациентом о целесообразности визита к урологу для назначения терапии ЭД.

Преобладание психогенного или органического компонента ЭД позволяет выявить ряд характеристик нарушения эректильной функции, представленных в табл. 1.

ССЗ и ЭД имеют общие факторы риска, и часто именно ЭД может быть первым проявлением этих заболеваний. Это особенно важно, поскольку к урологам пациенты часто обращаются, когда имеет место длительный период стойкой утраты половой функции [4]. В то же время пациенты с наличием первых и незначительных нарушений эректильной функции являются наиболее «благоприятными» пациентами с точки зрения начала активной патогенетической терапии ЭД [15, 17]. Лечение ЭД оказывает позитивное влияние на течение ССЗ, снижает риск осложнений и улучшает качество жизни пациентов [4, 16, 18–20].

В этой связи врач первичного звена должен проинформировать пациента, что наличие у него проблем в интимной сфере может быть проявлением общего соматического заболевания. Соответственно, раннюю диагностику ЭД целесообразно начинать уже на приеме врача общей практики или терапевта, когда ЭД еще носит периодический характер и может быть эффективно устранена при назначении патогенетической терапии ингибиторами фосфодиэстеразы 5-го типа (ФДЭ-5).

Принципы терапии

Лечение пациентов с ЭД представляет собой одну из наиболее актуальных проблем современной урологии. Ингибиторы ФДЭ-5 являются высокоэффективными и безопасными пероральными препаратами для лечения ЭД и рекомендуются в качестве средств 1-й линии [21–24]. Число пациентов, принимающих эти препараты, продолжает увеличиваться параллельно с ростом распространенности ЭД. Широкое применение ингибиторов ФДЭ-5 в клиниче-

ской практике началось после появления в 1998 г. препарата силденафил, который в настоящее время характеризуется как наиболее полно изученный лекарственный препарат этой группы.

Силденафил в условиях сексуальной стимуляции восстанавливает нарушенную эректильную функцию путем увеличения кровотока в половом члене. Известно, что физиологический механизм эрекции включает высвобождение оксида азота (NO) в пещеристом теле вследствие полового возбуждения. NO активирует фермент гуанилатциклазу, что приводит к повышению концентрации циклического гуанозинмонофосфата (цГМФ). В свою очередь, цГМФ вызывает расслабление гладких мышц кровеносных сосудов и, соответственно, приток крови в пещеристое тело полового члена. Силденафил представляет собой селективный ингибитор цГМФ-специфической ФДЭ-5, которая вызывает распад цГМФ в пещеристом теле полового члена. Силденафил не оказывает прямого расслабляющего действия на гладкие мышцы пещеристого тела, но усиливает расслабляющий эффект NO и увеличивает кровоток в половом члене. При активации цепи NO–цГМФ, наблюдающейся при сексуальной стимуляции, угнетение ФДЭ-5 приводит к увеличению уровня цГМФ в пещеристом теле.

Силденафил является «золотым стандартом» в лечении ЭД, он высокоэффективен и надежен, прост в употреблении, обладает малым числом побочных эффектов [25, 26]. Его клиническая эффективность и безопасность изучены более чем в 100 двойных слепых плацебо-контролируемых клинических исследованиях. Установлено, что силденафил обеспечивает в 20 раз (другие ингибиторы ФДЭ-5: варденафил – лишь в 7,5 раза, тадалафил – только в 1,4 раза) большую способность к пенетрации, чем плацебо [27].

Дозу силденафила подбирают путем титрования начиная с 50 мг с последующим изменением дозы (либо уменьшением до 25 мг, либо увеличением до 100 мг) в зависимости от эффекта и переносимости. Силденафил принимается 1 раз в день, за 1 ч до предполагаемого полового акта. Действие препарата начинается через 40–60 мин после приема и сохраняется в течение 3–5 ч, а по некоторым данным – и до 12 ч [25, 28, 29].

Основные побочные явления – транзиторные – возникают, как правило, при применении дозировки 100 мг и характеризуются незначительной или умеренной выраженностью (головная боль, покраснение лица и шеи, жажда, заложенность носа, диспепсия), не требующей отмены препарата [26, 30].

В американском плацебо-контролируемом исследовании нормализацию эрекции и улучшение всех показателей индекса сексуальной функции при применении силденафила по требованию в течение 6 мес в дозах 25, 50 и 100 мг отметили соответственно 56, 77 и 84% пациентов [31]. Установлено, что у большинства мужчин эффект действия препарата появлялся через 30 мин и был заметен на протяжении 4–5 ч, однако у значительной части лиц, страдающих ЭД, этот диапазон имел более широкие границы – от 14 мин до 12 ч. При этом оказалось, что замедлению действия лекарства способствует употребление жирной пищи [32]. Эффективность силденафила неоднократно подтверждена постмаркетинговыми плацебо-контролируемыми исследованиями в подгруппах мужчин разного возраста и с различными показателями индекса массы тела, имеющих сопутствующие заболевания и разное время от начала развития ЭД [33, 34].

Хорошо известным фактором риска ЭД и ССЗ является курение. Эффективность силденафила среди курильщиков не уступает таковой среди некурящих пациентов (80 и 74% соответственно) [34]. В исследовании британских ученых [35], в котором принимали участие здоровые добровольцы, не было выявлено клинически значимого гемодинамического взаимодействия между силденафилом в дозе 100 мг и алкоголем

(красное вино 750 мл, 13,5%). В инструкции оригинального силденафила [36] отмечено, что силденафил в дозе 50 мг не усиливает гипотензивное действие этанола у здоровых добровольцев при максимальном уровне этанола в крови в среднем 0,08% (80 мг/дл). В ряде обзоров [37, 38] указывается, что безопасным является употребление небольшого количества алкоголя (минимального количества алкоголя), однако при этом необходимо помнить, что хроническое употребление алкоголя является одной из причин развития ЭД.

Силденафил хорошо зарекомендовал себя также у больных с ЭД, обусловленной наличием СД типа 1 и 2, мужчин с ИБС и АГ, в том числе и на фоне гемодиализа и применения лекарственных препаратов разных групп, необходимых для терапии основного заболевания. При этом общая удовлетворенность приемом силденафила оказалась высокой (41, 78 и 100% соответственно при тяжелой, умеренно выраженной и легкой ЭД) у мужчин с нейрогенной, диабетической, психогенной и сосудистой природой расстройств (соответственно 56, 58, 89, 86%) [39, 40].

Терапия силденафилом повышает качество жизни как самих пациентов, так и их партнерш [41–43]. Силденафил играет важную, хотя и опосредованную роль в жизни женщины – повышает ее сексуальную удовлетворенность через улучшение эрекции у ее полового партнера. Так, по данным российского исследования, 95,4% женщин довольны результатами лечения их половых партнеров силденафилом [14].

Результаты исследований

По данным исследований, эффективность силденафила среди пациентов с неврологическими заболеваниями (паркинсонизм, рассеянный склероз и травмы спинного мозга) превышает 80%, что соответствует данным, полученным в общей популяции больных с ЭД [44]. Степень выраженности ЭД тесно связана с выраженностью возрастного андрогенного дефицита и эффективно снижается при лечении силденафилом у пациентов старшей возрастной группы [45].

Однако у практических врачей – урологов и интернистов (терапевтов, врачей общей практики, кардиологов) остаются некоторые вопросы относительно безопасности применения силденафила у пациентов с коморбидной патологией [46–48]. Существует ряд исследований, доказывающих безопасность и эффективность применения силденафила у группы пациентов с ЭД и ССЗ [49, 50]. Так, прием силденафила в дозах 50 и 100 мг у пациентов с ИБС при использовании нагрузочных проб не оказывал влияния на длительность выполнения физических упражнений, наличие и степень выраженности ишемии миокарда, а также на различные показатели гемодинамики по сравнению с плацебо [51].

Об эффективности и безопасности силденафила у больных СД с ЭД свидетельствует систематический обзор [52], включающий 17 хорошо организованных исследований.

Необходимо отметить еще два актуальных аспекта взаимодействия уролога и терапевта/врача общей практики в курации пациентов с ЭД:

- 1) возможное влияние возобновления сексуальной активности, обусловленное приемом силденафила, на течение имеющейся у пациента патологии со стороны сердечно-сосудистой системы;
- 2) возможное лекарственное взаимодействие силденафила с лекарственными препаратами для лечения сопутствующей соматической патологии [15, 53].

Для стандартизации врачебного подхода к проблеме сексуальной активности и сердечного риска Американским кардиологическим колледжем и Американской кардиологической ассоциацией разработаны рекомендации, касающиеся назначения силденафила кардиологическим больным [54], они легли в основу Принстонского консенсуса

Степень риска	ССЗ	Рекомендации по ведению пациентов
Низкий	Бессимптомное течение ИБС, менее 3 факторов риска ИБС, контролируемая АГ, стабильная стенокардия напряжения невысокого ФК, состоянии после успешной реваскуляризации коронарных артерий, неосложненный инфаркт миокарда (давность более 8 нед), легкое клапанное поражение, ХСН I ФК по NYHA	Сексуальные отношения или лечение сексуальных нарушений возможны; переоценку проводят регулярно, раз в 6–12 мес
Средний	Более 3 факторов риска ИБС (исключая фактор пола), стабильная стенокардия напряжения, инфаркт миокарда давностью от 2 до 6 нед, ХСН II ФК по NYHA, внесердечные проявления атеросклероза (цереброваскулярная патология, поражение сосудов конечностей и т.д.)	Требуется проведение ЭКГ-пробы с нагрузкой и ЭхоКГ, на основании которых пациента относят к группе высокого или низкого риска
Высокий	Нестабильная или рефрактерная к терапии стенокардия, неконтролируемая АГ, ХСН III–IV ФК по NYHA, инфаркт миокарда или инсульт давностью менее 2 нед, жизнеугрожающие аритмии, гипертрофическая обструктивная кардиомиопатия, тяжелое поражение клапанного аппарата	Сексуальные отношения или лечение ЭД откладывают до стабилизации состояния

Примечание. NYHA – Нью-Йоркская кардиологическая ассоциация (New York Heart Association), ЭКГ – электрокардиография, ЭхоКГ – эхокардиография.

по лечению сексуальной дисфункции у больных с ССЗ [55]. В соответствии с этим согласительным документом больные с ССЗ подразделяются на группы низкого, среднего и высокого риска (табл. 2). В случае низкого риска возобновление сексуальной активности или лечение сексуальной дисфункции считают безопасным, при среднем риске перед возобновлением сексуальной активности необходимо дополнительное обследование, при высоком риске требуется коррекция состояния, связанного с ССЗ.

В Европейских рекомендациях по лечению стабильной ишемической болезни сердца (Европейское общество кардиологов, 2013) отмечается, что ЭД тесно ассоциирована с факторами сердечно-сосудистого риска и более распространена среди пациентов с ИБС. Общим знаменателем между ЭД и ИБС являются дисфункция эндотелия и прием ряда антигипертензивных препаратов, таких как неселективные β -АБ и тиазидные диуретики, которые увеличивают риск развития ЭД [56].

Изменение образа жизни и фармакологическое вмешательство, включая снижение избыточной массы тела, физические тренировки, отказ от курения и прием статинов улучшают ЭД [57]. Фармакологическая терапия ингибиторами ФДЭ-5 эффективна, безопасна и хорошо переносится у мужчин со стабильной ИБС [56, 58]. Пациенты с низким риском обычно могут получать ингибиторы ФДЭ-5 без необходимости кардиологического обследования. Тем не менее использование доноров NO, т.е. всех препаратов нитроглицерина, а также изосорбида динитрата и изосорбида мононитрата является абсолютным противопоказанием к использованию ингибиторов ФДЭ-5 в связи с риском синергетического действия в виде вазодилатации, приводящей к артериальной гипотензии и гемодинамическому коллапсу [55, 56, 59]. Если у пациента на фоне приема ингибитора ФДЭ-5 возникает боль в грудной клетке, нитраты не следует назначать в первые 24 ч (силденафил, варденафил) или первые 48 ч (тадалафил) [56, 60]. Никорандил из-за нитратного компонента при взаимодействии с силденафилом также может привести к тяжелой артериальной гипотензии.

В Национальных рекомендациях по диагностике и лечению хронической сердечной недостаточности (ХСН) отмечается, что вопросы сексуальной активности находятся в компетенции уролога (сексопатолога), а врач-кардиолог прикладывает усилия для предотвращения развития декомпенсации ХСН. Риск развития декомпенсации ХСН при регулярной половой активности для пациентов с функциональным классом (ФК) I–III носит весьма умеренный характер [61].

У пациентов с АГ и ЭД лучше не использовать тиазидные диуретики и неселективные β -АБ, а отдавать предпочтение БКК, ИАПФ, которые не оказывают существенного влияния на половую сферу, или блокаторам рецепторов к

ангиотензину II, которые могут даже несколько повышать сексуальную активность мужчин [1, 4, 16, 62, 63].

Силденафил является безопасным и эффективным у пациентов, принимающих разные лекарственные препараты, в том числе одновременно несколько антигипертензивных препаратов, другие кардиологические и противодиабетические препараты [30]. Тиазидные, петлевые и калийсберегающие диуретики, ИАПФ, БКК, β -АБ, варфарин, ацетилсалициловая кислота не оказывают влияния на фармакокинетику силденафила.

Силденафил может усиливать гипотензивные эффекты БКК, β -АБ, ИАПФ, при одновременном применении повышает эффективность гипогликемических средств. При одновременном применении силденафила и α -АБ, в том числе доксазозина, особенно в течение первых 4 ч после приема силденафила, могут наблюдаться выраженное понижение артериального давления и ортостатическая гипотензия.

В метаанализе, основанном на 67 плацебо-контролируемых исследованиях, была сформирована база данных, включавшая 39 277 мужчин, получавших лечение силденафилом в дозе 50 и 100 мг. В ходе проведенного анализа не было обнаружено причинно-следственной связи с приемом лекарства и развитием сердечно-сосудистых осложнений, приапизма, ишемической оптической нейропатии, потери слуха или нежелательных эффектов взаимодействия с лекарственными препаратами других групп. Профили безопасности у мужчин, применявших силденафил на фоне умеренных нарушений функции печени и почек, и у остальных пациентов с ЭД не имели достоверных различий [64].

Фармакокинетическое взаимодействие ингибиторов ФДЭ-5 с препаратами из других групп наиболее часто реализуется на уровне метаболизма в системе окислительных ферментов цитохромов P-450. Силденафил метаболизируется главным образом под действием микросомальных изоферментов печени CYP3A4 (основной путь) и CYP2C9 (дополнительный путь) [29, 65].

Метаболизм ингибиторов ФДЭ-5 в печени замедляется в рамках их фармакокинетического лекарственного взаимодействия с препаратами – ингибиторами фермента CYP3A4. Наиболее клинически значимое угнетающее действие на CYP3A4 оказывают макролидные антибиотики (эритромицин, кларитромицин), противогрибковые препараты из группы азолов (кетоназол, итраконазол) и препараты для лечения ВИЧ (ингибиторы протеазы ВИЧ – ритонавир, саквинавир, индинавир, атазанавир). Вещества, ингибирующие активность CYP3A4, также содержатся в соке грейпфрута и помело. Ингибиторы изоферментов снижают метаболизм и увеличивают концентрацию силденафила в крови, поэтому при приеме указанных препаратов лечение силденафилом начинают с дозы 25 мг.

К индукторам изофермента CYP3A4 относятся карбамазепин, фенитоин, фенобарбитал (барбитураты), силмафин, препараты зверобоя, урсодезоксихолевая кислота, рифампицин, рифабутин. При сочетании приеме ингибиторов ФДЭ-5 и этих препаратов для достижения улучшения эректильной функции может возникнуть необходимость в увеличении дозы силденафила.

В последние годы появились публикации об эффективности и безопасности ежедневного применения ингибиторов ФДЭ-5, а также преимуществах такого режима по сравнению с традиционным приемом препаратов этой группы по требованию. Показано, что ежедневный прием ингибиторов ФДЭ-5 повышает качество сексуальной жизни обоих партнеров, может дать эффект у пациентов, не ответивших на терапию по требованию, а у некоторых мужчин – способствовать восстановлению эректильной функции [66]. Спустя полгода после 12 мес ежедневного приема 50 мг силденафила на ночь мужчины, первоначально обратившиеся по поводу сосудистой ЭД легкой и умеренной степени тяжести, сохраняли нормальную эректильную функцию [67]. При терапии сочетанных с ЭД урологических заболеваний (гипогонадизм, доброкачественная гиперплазия предстательной железы) отмечается потенцирование эффекта от совместного применения базисной терапии и силденафила [68, 69].

Одним из основных вопросов рациональной фармакотерапии является вопрос выбора между оригинальным препаратом и генерическим [70]. Целью генерических лекарственных препаратов является не замена или вытеснение оригинальных препаратов с фармацевтического рынка, а повышение доступности лекарственного обеспечения для всех слоев населения [71]. Значение генериков заключается прежде всего в том, что они приносят пользу обществу при меньших затратах, чем в случае применения оригинальных препаратов.

В настоящее время на рынке существуют высококачественные генериковые препараты, применяемые не только на рынке Российской Федерации, но и в Европе, США. К таким препаратам относятся препараты силденафила компании КРКА – Визарсин® и Визарсин® Ку-таб. Генериковые препараты компании КРКА базируются на собственных инновационных процедурах синтеза. Все препараты компании КРКА производятся с соблюдением строгих правил и требований, предъявляемых к производству лекарственных средств, и в соответствии с международными стандартами надлежащей производственной практики, а также имеют сертификаты соответствия Европейской фармакопеи.

Визарсин® выпускается в таблетках 25, 50 и 100 мг для приема внутрь [72]. Визарсин® Ку-таб выпускается в уникальной для силденафила форме в виде белых таблеток с мятым вкусом, диспергируемых в полости рта, 25, 50 и 100 мг [73].

Тесное взаимодействие уролога и интерниста на этапе оказания первичной специализированной и медико-санитарной помощи позволит повысить эффективность медицинской помощи и улучшить качество жизни пациентов.

Литература/References

1. Тюзиков И.А. Эректильная дисфункция в современной клинической практике: нужны ли взаимодействия кардиолога и уролога? Consilium Medicum. 2014; 16 (5): 117–22. / Tiuzikov I.A. Erektill'naia disfunktsiia v sovremennoi klinicheskoi praktike: nuzhny li vzaimodeistviia kardiologa i urologa? Consilium Medicum. 2014; 16 (5): 117–22. [in Russian]
2. Kleinman KP, Feldman HA, Johannes CB et al. A new surrogate variable for erectile dysfunction status in the Massachusetts Male Aging Study. J Clin Epidemiol 2000; 53: 71–8.
3. Johannes CB, Araujo AB, Feldman HA et al. Incidence of erectile dysfunction in men 40 to 69 years old: longitudinal results from the Massachusetts Male Aging Study. Urology 2000; 163: 460–3.
4. Корнеев И.А. Эректильная дисфункция: особенности диагностики и медикаментозного лечения мужчин с сопутствующими заболеваниями. Consilium Medicum. 2015; 17 (7): 24–8. / Korneev I.A. Erectile dysfunction: features of diagnostics and medical treatment of men with comorbidities. Consilium Medicum. 2015; 17 (7): 24–8. [in Russian]
5. Dong JY, Zhang YH, Qin LQ. Erectile dysfunction and risk of cardiovascular disease: meta-analysis of prospective cohort studies. J Am Coll Cardiol 2011; 58 (13): 1378–85.
6. Gazzaruso C, Coppola A, Montalcini T et al. Erectile dysfunction can improve the effectiveness of the current guidelines for the screening for asymptomatic coronary artery disease in diabetes. Endocrine 2011; 40 (2): 273–9.
7. Kloner RA, Speakman M. Erectile dysfunction and atherosclerosis. Curr Atheroscler Rep 2002; 4: 397–401.
8. Kloner RA, Mullin SH, Shook T et al. Erectile dysfunction in the cardiac patient: How common and should we treat? Urology 2003; 170: 46–50.
9. Клонер П.А. Эректильная дисфункция у кардиологических больных. Рус. мед. журн. 2008; 20: 1329–32. / Kloner P.A. Erektill'naia disfunktsiia u kardiologicheskikh bol'nykh. Rus. med. zhurn. 2008; 20: 1329–32. [in Russian]
10. Приказ Министерства здравоохранения РФ от 9 ноября 2012 г. №778н «Об утверждении стандарта первичной медико-санитарной помощи при эректильной дисфункции». Система ГАРАНТ. <http://base.garant.ru/70304262/#friends#ixzz47QTuDWd5> / Prikaz Ministerstva zdravookhraneniia RF ot 9 noiabria 2012 g. №778n "Ob utverzhdenii standarta pervichnoi mediko-sanitarnoi pomoshchi pri erektill'noi disfunktsii". Sistema GARANT. <http://base.garant.ru/70304262/#friends#ixzz47QTuDWd5> [in Russian]
11. Верткин А.Л., Лоран О.Б., Тополянский А.В. и др. Эректильная дисфункция у кардиологических и терапевтических пациентов. Рус. мед. журн. 2001; 25: 1308–17. / Vertkin A.L., Loran O.B., Topolianskii A.V. i dr. Erektill'naia disfunktsiia u kardiologicheskikh i terapevicheskikh patsientov. Rus. med. zhurn. 2001; 25: 1308–17. [in Russian]
12. Бакшеев В.И., Коломоец Н.М., Гончарук А.И. Синдром эректильной дисфункции в практике терапевта. Клини. медицина. 2005; 3: 16–23. / Baksheev V.I., Kolomoets N.M., Goncharuk A.I. Sindrom erektill'noi disfunktsii v praktike terapevta. Klin. meditsina. 2005; 3: 16–23. [in Russian]
13. Трухан Д.И., Филимонов С.Н. Заболевания почек и мочевых путей: клиника, диагностика и лечение. Новокузнецк: Полиграфист, 2017. / Trukhan D.I., Filimonov S.N. Zabolevaniia pochek i mochevykh putei: klinika, diagnostika i lechenie. Novokuznetsk: Poligrafist, 2017. [in Russian]
14. Кульчавеня Е.В., Бреусов А.А. Роль силденафила в жизни мужчины и женщины. ПМЖ. 2016; 23: 1542–5. / Kul'chavenia E.V., Breusov A.A. Rol' sildenafil'na v zhizni muzhchiny i zhenshchiny. RMZh. 2016; 23: 1542–5. [in Russian]
15. Трухан Д.И., Макушин Д.Г. Эректильная дисфункция: актуальные вопросы диагностики и лечения на этапе оказания первичной специализированной и медико-санитарной помощи. Consilium Medicum. 2016; 18 (7): 66–71. / Trukhan D.I., Makushin D.G. Erectile dysfunction: current issues diagnosis and treatment of primary stage and specialized health care. Consilium Medicum. 2016; 18 (7): 66–71. [in Russian]
16. Верткин А.Л., Моргуню Л.Ю. Лечение эректильной дисфункции: эффекты силденафила. Consilium Medicum. 2014; 16 (2): 63–6. / Vertkin A.L., Morgunov L.Yu. Lechenie erektill'noi disfunktsii: efekty sildenafil'na. Consilium Medicum. 2014; 16 (2): 63–6. [in Russian]
17. Ефремов Е.А., Касатонова Е.В., Мельник Я.И. Применение силденафила цитрата при эректильной дисфункции различной этиологии. Урология. 2015; 2: 117–21. / Efremov E.A., Kasatonova E.V., Mel'nik Ya.I. Primenenie sildenafil'na tsitrata pri erektill'noi disfunktsii razlichnoi etiologii. Urologiia. 2015; 2: 117–21. [in Russian]
18. Камалов А.А., Дорюфеев С.Д., Ефремов Е.А. Кардиоваскулярные аспекты эректильной дисфункции. Consilium Medicum. 2004; 6 (5): 360–5. / Kamalov A.A., Dorofeev S.D., Efremov E.A. Kardiovaskuliarnye aspekty erektill'noi disfunktsii. Consilium Medicum. 2004; 6 (5): 360–5. [in Russian]
19. Рафальский В.В., Багликов А.Н. Подходы к рациональному выбору ингибиторов фосфодиэстеразы 5-го типа у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями. Пробл. эндокринологии. 2010; 6: 63–72. / Rafal'skii V.V., Baglikov A.N. Podkhody k rational'nomu vyboru ingibitorov fosfodiesterazy 5-go tipa u patsientov s serdechno-sosudistymi zabolevaniiami. Probl. endokrinologii. 2010; 6: 63–72. [in Russian]
20. Корнеев И.А. Терапия ИФДЭ5 при эректильной дисфункции и вопросы сердечно-сосудистой безопасности. Урологические ведомости. 2015; 17 (2): 28–30. / Korneev I.A. Terapiia IFDE5 pri erektill'noi disfunktsii i voprosy serdechno-sosudistoi bezopasnosti. Urologicheskie vedomosti. 2015; 17 (2): 28–30. [in Russian]
21. Гамидов С.И., Овчинников Р.И., Попова А.Ю. Новые аспекты применения силденафила цитрата в лечении эректильной дисфункции. Consilium Medicum. 2014; 16 (5): 112–6. / Gamidov S.I., Ovchinnikov R.I., Popova A.Yu. Novye aspekty primeneniia sildenafil'na tsitrata v lechenii erektill'noi disfunktsii. Consilium Medicum. 2014; 16 (5): 112–6. [in Russian]
22. Дамулин И.В., Есилевский Ю.М. Эректильная дисфункция: современное состояние проблемы. Урология. 2014; 16 (3): 95–101. / Damulin I.V., Esilevskii Yu.M. Erektill'naia disfunktsiia: sovremennoe sostoianie problemy. Urologiia. 2014; 16 (3): 95–101. [in Russian]

23. Корнеев И.А. Подбор дозы силденафила цитрата для мужчин с эректильной дисфункцией: персонализированный подход. Урология. 2015; 4: 108–11. / Korneev I.A. Podbor dozy sildenafilafila tsitrata dlia muzhchin s erektil'noi disfunktsiei: personifitsirovaniy podkhod. Urologiia. 2015; 4: 108–11. [in Russian]
24. Ефремов Е.А., Касатонова Е.В., Мельник Я.И. Современный взгляд на применение силденафила цитрата. Эксперим. и клин. урология. 2015; 1: 60–5. / Efremov E.A., Kasatonova E.V., Mel'nik Ia.I. Sovremennyy vzgliad na primeneniye sildenafilafila tsitrata. Ekspirim. i klin. urologiia. 2015; 1: 60–5. [in Russian]
25. Corona G, Mondaini N, Ungar A et al. Phosphodiesterase type 5 (PDE5) inhibitors in erectile dysfunction: the proper drug for the proper patient. J Sex Med 2011; 8 (12): 3418–32.
26. McCullough AR. Four-year review of sildenafil citrate. Rev Urol 2002; 4 (Suppl. 3): S26–38.
27. Gresser U, Gleiter CH. Erectile dysfunction: comparison of efficacy and side effects of the PDE-5 inhibitors sildenafil, vardenafil, and tadalafil review of the literature. Eur J Med Res 2002; 7: 435–46.
28. Padma-Nathan H, Stecher VJ, Sweeney M et al. Minimal time to successful intercourse after sildenafil I citrate: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Urology 2003; 62: 400–3.
29. Пчелинцев М.В. Индивидуальное дозирование ингибиторов фосфодиэстеразы 5-го типа как путь повышения эффективности и безопасности медикаментозного лечения эректильной дисфункции. Consilium Medicum. 2014; 16 (7): 11–6. / Pchelintsev M.V. Individual'noe dozirovaniye ingibitorov fosfodiesterazy 5-go tipa kak put' povysheniya effektivnosti i bezopasnosti medikamentoznogo lecheniya erektil'noi disfunktsii. Consilium Medicum. 2014; 16 (7): 11–6. [in Russian]
30. Carson CC. Sildenafil: a 4-year update in the treatment of 20 million erectile dysfunction patients. Curr Urol Rep 2003; 4 (6): 488–96.
31. Goldstein I, Lue TF, Padma-Nathan H et al. Sildenafil Study Group. Oral sildenafil in the treatment of erectile dysfunction. J Urol 2002; 167: 1197–203.
32. Padma-Nathan H, Stecher VJ, Sweeney M et al. Minimal time to successful intercourse after sildenafil I citrate: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Urology 2003; 62: 400–3.
33. Wagner G, Montorsi F, Auerbach S et al. Sildenafil citrate (VIAGRA) improves erectile function in elderly patients with erectile dysfunction: a subgroup analysis. J Gerontol A Biol Sci Med Sci 2001; 56: M113–9.
34. Carson CC, Burnett AL, Levine LA et al. The efficacy of sildenafil citrate (Viagra) in clinical populations: an update. Urology 2002; 60 (2. Suppl. 2): 12–27.
35. Leslie SJ, Atkins G, Oliver J, Webb DJ. No adverse hemodynamic interaction between sildenafil and red wine. Clin Pharmacol Ther 2004; 76 (4): 365–70.
36. Описание лекарственного препарата Виагра® (Viagra®). https://www.vidal.ru/drugs/viagra_2225 / Описание лекарственного препарата Виагра® (Viagra®). https://www.vidal.ru/drugs/viagra_2225 [in Russian]
37. Bhalla A. Is sildenafil safe with alcohol? J Assoc Physicians India 2003; 51: 1125–6.
38. Smith RG. An appraisal of potential drug interactions in cigarette smokers and alcohol drinkers. J Am Podiatr Med Assoc 2009; 99 (1): 81–8.
39. Jarow JP, Burnett AL, Geringer AM. Clinical efficacy of sildenafil I citrate based on etiology and response to prior treatment. J Urol 1999; 162: 722–5.
40. Гамидов С.И., Овчинников П.И., Полова А.Ю., Ижбаев С.Х. Ингибиторы фосфодиэстеразы 5-го типа в лечении эректильной дисфункции: прошлое, настоящее и будущее. Урология. 2017; 1: 103–7. / Gamidov S.I., Ovchinnikov P.I., Popova A.Yu., Izhbaev S.Kh. Ingibitory fosfodiesterazy 5-go tipa v lechenii erektil'noi disfunktsii: proshloe, nastoyashchee i budushchee. Urologiia. 2017; 1: 103–7. [in Russian]
41. Gil A, Martinez E, Oyaguez I et al. Erectile dysfunction in a primary care setting: results of an observational, no-control-group, prospective study with sildenafil under routine conditions of use. Int J Impot Res 2001; 13: 338–47.
42. Montorsi F, Althof SE. Partner responses to sildenafil citrate (Viagra) treatment of erectile dysfunction. Urology 2004; 63: 762–7.
43. Петров С.Б., Кушниренко Н.П., Кушниренко К.Н. Силденафила цитрат (Виагра) и улучшение показателей качества жизни у мужчин. Клин. фармакология и терапия. 2007; 1: 85–9. / Petrov S.B., Kushnirenko N.P., Kushnirenko K.N. Sildenafilafila tsitrat (Viagra) i uluchsheniye pokazatelei kachestva zhizni u muzhchin. Klin. farmakologiya i terapiya. 2007; 1: 85–9. [in Russian]
44. Fowler CJ, Miller JR, Sharief MK et al. A double blind, randomised study of sildenafil citrate for erectile dysfunction in men with multiple sclerosis. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2005; 76: 700–5.
45. Диденко В.И. Преимущество лечения силденафилом эректильной дисфункции у пациентов в позднем онтогенезе. Урологические ведомости. 2016; 2: 23–7. / Didenko V.I. Preimushchestvo lecheniya sildenafilifom erektil'noi disfunktsii u patsientov v pozdnem ontogeneze. Urologicheskie vedomosti. 2016; 2: 23–7. [in Russian]
46. Hoffman BM, Sherwood A, Smith PJ et al. Cardiovascular disease risk, vascular health and erectile dysfunction among middle-aged, clinically depressed men. J Int Impot Res 2010; 22 (1): 30–5.
47. Vlachopoulos C, Jackson G, Stefanadis C et al. Erectile dysfunction in the cardiovascular patient. Eur Heart J 2013; 34: 2034–46.
48. Ефремов Е.А., Касатонова Е.В., Мельник Я.И., Симаков В.В. Современные аспекты применения силденафила. Урология. 2016; 5: 120–9. / Efremov E.A., Kasatonova E.V., Mel'nik Ia.I., Simakov V.V. Sovremennyye aspekty primeneniya sildenafilafila. Urologiia. 2016; 5: 120–9. [in Russian]
49. Cakir O. The frequencies and characteristics of men receiving medical intervention for erectile dysfunction: Analysis of 6.2 million patients. 28-th Annual EAU congress, 15–19 March, 2013. Milan. Italy, abst. №126.
50. Гамидов С.И., Овчинников П.И., Полова А.Ю. Новые аспекты применения силденафила в лечении эректильной дисфункции. Мед. совет. 2015; 11: 54–9. / Gamidov S.I., Ovchinnikov P.I., Popova A.Yu. Novyye aspekty primeneniya sildenafilafila v lechenii erektil'noi disfunktsii. Med. sovet. 2015; 11: 54–9. [in Russian]
51. Arruda-Olson AM, Mahoney DW, Nehra A et al. Cardiovascular effects of sildenafil during exercise in men with known or probable coronary artery disease: a randomized, crossover trial. JAMA 2002; 287: 719–25.
52. Balhara Y.P., Sarkar S., Gupta R. Phosphodiesterase-5 inhibitors for erectile dysfunction in patients with diabetes mellitus: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. Indian J Endocrinol Metab 2015; 19 (4): 451–61.
53. Трухан Д.И., Викторова И.А. Болезни почек и мочевых путей. М.: Практическая медицина. 2011. / Trukhan D.I., Viktorova I.A. Bolezni pochek i mochevykh putei. M.: Prakticheskaya meditsina, 2011. [in Russian]
54. Cheitlin MD, Hutter AM, Brindis RG et al. ACC/AHA Expert Consensus Document. Use of sildenafil (Viagra) in patients with cardiovascular disease. Am Coll Cardiol 1999; 33: 273–82.
55. DeBusk R, Drory Y, Goldstein I et al. Management of sexual dysfunction in patients with cardiovascular disease: recommendations of the Princeton Consensus Panel. Am Cardiol 2000; 86: 175–81.
56. Рекомендации по лечению стабильной ишемической болезни сердца. ESC 2013. http://www.scardio.ru/content/Guidelines/IBS_rkj_7_14.pdf / Rekomendatsii po lecheniiu stabil'noi ishemicheskoi bolezni serdtsa. ESC 2013. http://www.scardio.ru/content/Guidelines/IBS_rkj_7_14.pdf [in Russian]
57. Gupta BP, Murad MH, Clifton MM et al. The effect of lifestyle modification and cardiovascular risk factor reduction on erectile dysfunction: a systematic review and metaanalysis. Arch Intern Med 2011; 171: 1797–803.
58. Kloner R, Padma-Nathan H. Erectile dysfunction in patients with coronary artery disease. Int J Impot Res 2005; 17: 209–15.
59. Brown M, Prisant LM, Collins M. Effect of sildenafil in patients with erectile dysfunction taking antihypertensive therapy. Am J Hematol 2001; 14: 70–3.
60. Kloner RA, Mitchell MI, Bedding A, Emmick J. Pharmacodynamic interactions between tadalafil and nitrates compared with sildenafil. J Urol 2002; 167 (4): 176–7.
61. Национальные рекомендации ОССН, РКО и РНМОТ по диагностике и лечению ХСН (четвертый пересмотр). <http://scardio.ru/content/Guidelines/SSHFGuidelines-rev.4.0.1.pdf> / Natsional'nyye rekomendatsii OSSH, RKO i RNMOТ po diagnostike i lecheniiu XSH (chetvertyy peresmotr). <http://scardio.ru/content/Guidelines/SSHFGuidelines-rev.4.0.1.pdf> [in Russian]
62. Listeri JL, Lozano Vidal JV, Aznar Vicente J et al. Sexual dysfunction in hypertensive patients treated with losartan. Am J Med Sci 2001; 321 (5): 336–41.
63. Fogari R, Zoppi A. Effects of antihypertensive therapy on sexual activity in hypertensive men. Curr Hypertens Rep 2002; 4 (3): 202–10.
64. Giuliano F, Jackson G, Montorsi F et al. Safety of sildenafil citrate: review of 67 double-blind placebo-controlled trials and the postmarketing safety database. Int J Clin Pract 2010; 64 (2): 240–55.
65. Зырянков С.К. Применение ингибиторов фосфодиэстеразы 5-го типа в лечении пациентов с разными соматическими заболеваниями: позиция клинициста (лекция). Consilium Medicum. 2014; 10: 131–5. / Zyrankov S.K. Primeneniye ingibitorov fosfodiesterazy 5-go tipa v lechenii patsientov s raznymi somaticheskimi zabolovaniyami: pozitsiya klinitsista (lektsiya). Consilium Medicum. 2014; 10: 131–5. [in Russian]
66. Lee KC, Brock GB. Daily dosing of PDE5 inhibitors: where does it fit in? Curr Urol Rep 2013; 14 (4): 269–78.
67. Sommer F, Klotz T, Engelmann U. Improved spontaneous erectile function in men with mild-to-moderate arteriogenic erectile dysfunction treated with a nightly dose of sildenafil for one year: a randomized trial. Asian J Androl 2007; 9 (1): 134–41.
68. Hakky TS, Jain L. Current use of phosphodiesterase inhibitors in urology. Turk J Urol 2015; 41 (2): 88–92.
69. Gumrah A, Taniid Y, Tinay I et al. The effect of doxazosin and sildenafil citrate combination on bladder tissue contractility, alpha adrenergic receptor, and iNOS subtype expression in a male rat model of partially bladder outlet obstruction. NeuroUrol Urodyn 2016. DOI: 10.1002/nau.23155 [Epub ahead of print]
70. Трухан Д.И. Оригиналы и генерики: перезагрузка в свете экономического кризиса. Справочник поликлинического врача. 2012; 4: 32–6. / Trukhan D.I. Originaly i generiki: perezagruzka v svete ekonomicheskogo krizisa. Handbook for Practitioners Doctors. 2012; 4: 32–6. [in Russian]
71. Трухан Д.И. Выбор лекарственного препарата с позиций рациональной фармакотерапии. Consilium Medicum. 2013; 15 (11): 45–9. / Trukhan D.I. Vybór lekarstvennogo preparata s pozitsii ratsional'noi farmakoterapii. Consilium Medicum. 2013; 15 (11): 45–9. [in Russian]
72. Описание лекарственного препарата Визарсин® (Vizarsin®). URL: https://www.vidal.ru/drugs/vizarsin_30488 / Opisaniye lekarstvennogo preparata Vizarsin® (Vizarsin®). URL: https://www.vidal.ru/drugs/vizarsin_30488 [in Russian]
73. Визарсин® Ку-таб (Vizarsin® Q-tab), инструкция по применению. URL: https://www.vidal.ru/drugs/vizarsin_q-tab_42724 / Vizarsin® Ku-tab (Vizarsin® Q-tab), instruksiya po primeneniui. URL: https://www.vidal.ru/drugs/vizarsin_q-tab_42724 [in Russian]

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Макушин Дмитрий Геннадьевич – канд. мед. наук, зав. урологическим отд-нием ФГБУЗ ЗСМЦ, ассистент каф. факультетской хирургии с курсом урологии ФГБОУ ВО ОмГМУ. E-mail: dmg1@mail.ru
Трухан Дмитрий Иванович – д-р мед. наук, доц., проф. каф. внутренних болезней и поликлинической терапии ФГБОУ ВО ОмГМУ. E-mail: dmitry_trukhan@mail.ru

Прогнозирование исходов биопсии яичка у больных с азооспермией с учетом клинических, эндокринных и генетических факторов

В.А.Торопов[✉], С.Ю.Боровец, В.Н.Ткачук

ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский медицинский университет им. акад. И.П.Павлова» Минздрава России. 197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6/8

[✉]toropov-1990@mail.ru

Введение. Распространенность азооспермии в популяции всех мужчин составляет 1%, а среди бесплодных мужчин – 10–15%. Причиной азооспермии могут быть различные клинические, эндокринные, генетические и другие факторы.

Цель исследования: выявление клинических, эндокринных и генетических факторов, влияющих на частоту обнаружения сперматозоидов при открытой биопсии яичка у больных с азооспермией.

Пациенты и методы. Обследованы 44 мужчины, страдающие необструктивной азооспермией, в возрасте от 20 до 55 лет. Всем больным перед выполнением биопсии яичка был проведен широкий спектр инструментальных, лабораторных и физикальных методов исследования. В плазме крови определяли уровень лютеинизирующего (ЛГ) и фолликулостимулирующего гормонов (ФСГ), пролактина, общего и свободного тестостерона, эстрадиола, глобулина, связывающего половые гормоны. Генетические тесты включали исследование кариотипа и определение фактора азооспермии.

Результаты. При факторном анализе были определены 3 фактора, т.е. 3 совокупности гормональных и клинических показателей, влияющих на исход открытой биопсии яичка. Оказалось, что объясненная дисперсия достигла 85%, а индивидуальная значимость третьего фактора была высокоинформативной. «Нейронная сеть» позволила выявить факторы, влияющие на частоту обнаружения сперматозоидов при открытой биопсии яичка.

Выводы. На исход биопсии яичка у больных с азооспермией оказывают влияние 3 группы факторов: первый – ФСГ и ЛГ, второй – пролактин и возраст, третий – возраст и общий тестостерон. «Нейронная сеть» выявила предикторы исходов testicular sperm extraction (TESE), которыми являются совокупность клинических (наличие операции по поводу варикоцеле в прошлом, возраст больного старше 30 лет), эндокринных (высокий ФСГ) и генетических факторов (наличие синдрома Клайнфельтера, микроделеций AZFc).

Ключевые слова: бесплодие, азооспермия, факторный анализ, нейронная сеть, открытая биопсия яичка.

Для цитирования: Торопов В.А., Боровец С.Ю., Ткачук В.Н. Прогнозирование исходов биопсии яичка у больных с азооспермией с учетом клинических, эндокринных и генетических факторов. Consilium Medicum. 2017; 19 (7): 83–85. DOI: 10.26442/2075-1753_19.7.83-85

Short survey

The prediction of outcomes of the testicular biopsy in patients with azoospermia using clinical, endocrine and genetic factors

V.A.Toropov[✉], S.Yu.Borovets, V.N.Tkachuk

I.M.Pavlov First Saint Petersburg State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation. 197022, Russian Federation, Saint Petersburg, ul. L'va Tolstogo, d. 6/8

[✉]toropov-1990@mail.ru

Abstract

Introduction. The prevalence of azoospermia in the population of all men is 1%, and among infertile men – 10–15%. The cause of azoospermia can be various clinical, endocrine, genetic and other factors.

The purpose of the study: the identification of clinical, endocrine and genetic factors affecting the detection rate of spermatozoa with open testicular biopsy in patients with azoospermia.

Patients and methods. 44 men with non-obstructive azoospermia aged from 20 to 55 years were examined. All patients had a wide range of instrumental, laboratory and physical methods of research before performing a testicular biopsy. In the blood plasma, the level of luteinizing (LH) and follicle-stimulating hormones (FSH), prolactin, total and free testosterone, estradiol, globulin, binding sex hormones was determined. Genetic tests included the study of the karyotype and the determination of the azoospermia factor.

Results. In factor analysis, three factors were identified, that is, three sets of hormonal and clinical indicators that affect the outcome of an open testicular biopsy. It turned out that the explained variance reached 85%, and the individual significance of the third factor was highly informative. "Artificial neural network" allowed to reveal the factors influencing the frequency of detection of spermatozoa with open testicular biopsy.

Conclusions. The outcome of testicular biopsy in patients with azoospermia is influenced by three groups of factors: the first – FSH and LH, the second – prolactin and age, the third – the age and total testosterone. The artificial neural network revealed the predictors of testicular sperm extraction (TESE) outcomes, which are a combination of clinical (the presence of an operation for varicocele in the past, the age of a patient older than 30 years), endocrine (high FSH), and genetic factors (Klinefelter syndrome, AZFc microdeletions).

Key words: infertility, azoospermia, factor analysis, artificial neural network, open testicular biopsy.

For citation: Toropov V.A., Borovets S.Yu., Tkachuk V.N. The prediction of outcomes of the testicular biopsy in patients with azoospermia using clinical, endocrine and genetic factors. Consilium Medicum. 2017; 19 (7): 83–85. DOI: 10.26442/2075-1753_19.7.83-85

Введение

Азооспермия – отсутствие сперматозоидов и клеток сперматогенеза в эякуляте, является показанием к выполнению биопсии яичка. Распространенность азооспермии в популяции всех мужчин составляет 1%, среди бесплодных мужчин – 10–15% [1–3].

Азооспермия связана с рядом необратимых нарушений работы тканей яичек (клеток Лейдига, клеток Сертоли),

приводящих к угнетению сперматогенеза [4]. Выделяют обструктивную и необструктивную азооспермию [3]. Причиной азооспермии могут быть различные клинические, эндокринные, генетические и другие факторы [3]. Однако в какой степени каждый из них влияет на повреждение сперматогенного эпителия, приводящее к полной блокаде процессов сперматогенеза, изучено недостаточно.

Факторы прогноза исходов биопсии яичка и их атрибуты			
Атрибуты	Факторы		
	1	2	3
Фолликулостимулирующий гормон	0,951	0,050	0,024
Возраст	-0,109	-0,734	-0,418
Лютеинизирующий гормон	0,941	0,098	0,100
Общий тестостерон	0,072	0,034	0,953
Пролактин	0,051	0,896	-0,144

Цель исследования – выявление клинических, эндокринных и генетических факторов и определение их индивидуальной информативной значимости влияния на частоту обнаружения сперматозоидов при открытой биопсии яичка (testicular sperm extraction – TESE) у больных с азооспермией.

Пациенты и методы

Обследованы 44 мужчины, страдающие необструктивной азооспермией, в возрасте от 20 до 55 лет (в среднем $34,5 \pm 2,3$ года). Всем больным производили клинико-инструментальное обследование, включающее сбор анамнеза, осмотр и пальпацию органов мошонки, ультразвуковое исследование органов мошонки, в том числе в режиме цветного доплеровского картирования. Гормональные исследования включали определение в плазме крови: лютеинизирующего гормона (ЛГ), фолликулостимулирующего гормона (ФСГ), пролактина, общего тестостерона, свободной фракции тестостерона, эстрадиола, глобулина, связывающего половые гормоны.

Генетические тесты включали исследование кариотипа и определение фактора азооспермии методами цитогенетического обследования и полимеразной цепной реакции с праймерами соответственно.

Критериями исключения из исследования были: сахарный диабет (тип 1 и 2), экскреторная азооспермия, варикоцеле (II и более стадии), тяжелые соматические заболевания, прием в последние 6 мес гормональных препаратов, цитостатиков, острые воспалительные заболевания мочеполовых органов, инфекционный паротит в анамнезе.

Всем пациентам проводили открытую биопсию яичка (TESE), для чего выполняли поперечный разрез кожи мошонки длиной 2,0 см, разрез мясистой и влажной оболочек яичка; интрапаренхиматозно в ткань яичка вводили 1,0 мл 1% раствора лидокаина в место предполагаемого разреза белочной оболочки яичка для облегчения получения ткани. После этого надсекали белочную оболочку на 1,0 см, затем аккуратно надавливали на яичко для экструзии фрагмента его паренхимы, размер которого составлял приблизительно 5×5 мм. Затем от него отсекали острыми ножницами 2–3 фрагмента ткани яичка, которые отправляли на срочное интраоперационное цитологическое исследование для обнаружения сперматозоидов. Белочную оболочку ушивали непрерывным двухрядным швом с использованием викрила.

С целью статистического анализа полученных данных использовали факторный анализ и алгоритм построения «нейронных сетей». Факторный анализ применяли для определения независимых групп взаимосвязанных количественных (измеряемых) атрибутов, оказывающих влияние на частоту обнаружения сперматозоидов в биоптатах яичка при TESE. При факторном анализе атрибутами были эндокринные показатели. Группировку атрибутов выполняли при помощи наиболее часто применяемого в факторном анализе метода главных компонент. Тест сферичности Бартлетта применяли с целью выявления корреляций между атрибутами (эндокринными показателями), что свидетельствует о справедливости и возможности использования самого факторного анализа. С этой же целью использовали также критерий адекватности Кайзера–Мейера–Олхина (КМО) [5].

Использовали и алгоритм построения «нейронной сети» – новый метод статистического анализа, с помощью которого становится возможным не только определить индивидуальную значимость каждого из факторов, влияющего на исходы TESE, но и создать программный алгоритм вычисления вероятности наличия/отсутствия сперматозоидов в биоптатах яичка [6].

Результаты

При оценке эндокринных факторов расчетное значение теста Бартлетта оказалось менее 0,05, что подтвердило целесообразность проведения факторного анализа. Значение КМО оказалось больше 0,5, что также свидетельствует о достоверности факторного анализа и возможности его использования в группе исследуемых нами больных.

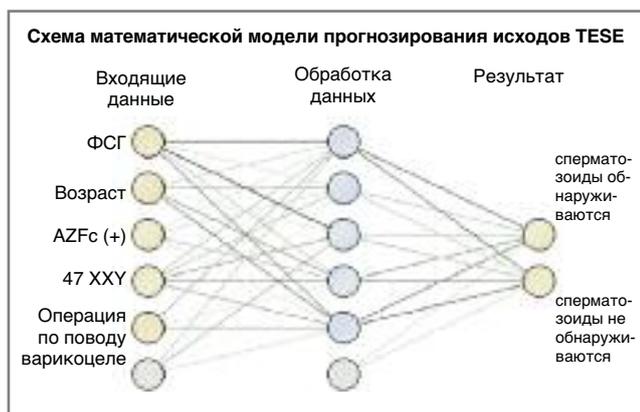
Программным способом были определены 3 фактора (1-й – ФСГ и ЛГ, 2-й – пролактин и возраст, 3-й – возраст и общий тестостерон), т.е. три совокупности показателей – гормональных и клинических, влияющих на исходы TESE. При этом объясненная дисперсия достигла 85%, а индивидуальная значимость 3-го фактора достаточно информативна (его собственное число почти равно 1).

После применения метода главных компонент мы получили набор факторов и значений индивидуальных факторных нагрузок каждого из компонентов. Эти сведения приведены в таблице.

Считается, что минимальной значимой факторной нагрузкой является значение 0,4. Сильными связями для каждого из факторов обладают атрибуты с факторной нагрузкой более 0,7. Мы выделяли жирным шрифтом наиболее значимые атрибуты (компоненты), входящие в состав факторов.

Первый фактор определяется двумя атрибутами – ФСГ и ЛГ, их совокупная факторная нагрузка очень высока, а наибольшую индивидуальную факторную нагрузку имеет ФСГ. Положительный полюс (высокое значение) данного фактора характеризуется высокими значениями ФСГ и ЛГ, а отрицательный полюс – низкими. Таким образом, при повышенных значениях ФСГ, ЛГ имеет место низкая вероятность обнаружения сперматозоидов. Второй фактор определяется двумя другими атрибутами – возрастом и уровнем пролактина. Положительный полюс этого фактора соответствует высокому значению пролактина и небольшому возрасту, а отрицательный полюс – большому возрасту и низкому уровню пролактина. Следовательно, при высоком значении пролактина и молодом возрасте (до 30 лет) вероятность обнаружения сперматозоидов в биоптатах яичка низкая. Определяющим атрибутом 3-го фактора является уровень общего тестостерона, зависящий от возраста (имеется слабая связь между этими компонентами фактора). В итоге оказалось, что связь возраста со 2-м фактором сильная, а с 3-м – слабая. Положительный полюс – высокое значение общего тестостерона и небольшой возраст (до 30 лет). Отрицательный полюс – низкое значение общего тестостерона и большой возраст. То есть при большом возрасте (старше 30 лет) и низком значении тестостерона вероятность обнаружения сперматозоидов низкая.

Далее нами был использован новый современный метод статистического анализа – построение алгоритма «нейронная сеть». Этот метод позволил выявить факторы, влияющие



щие на частоту обнаружения сперматозоидов при TESE, которыми в нашем исследовании явились: уровень ФСГ, возраст, наличие микроделеций AZFc (фактор азооспермии), синдром Клайнфельтера (кариотип 47 XXY), наличие в анамнезе операции по поводу варикоцеле. С использованием нейронной сети нами была создана математическая модель прогнозирования исходов TESE, которая схематично представлена на рисунке.

«Нейронная сеть» предсказала наличие сперматозоидов в биоптатах у 18 (64,29%) из 28 больных, тогда как предсказала их отсутствие – у 11 (68,75%) из 16 больных. Чувствительность метода – 52,38%; специфичность метода – 78,26%; суммарная точность предсказания – 65,34%.

Обсуждение

Существует взаимосвязь генетических и эндокринных факторов мужского бесплодия. При синдроме Клайнфельтера (первичный гипогонадизм) имеет место низкий уровень тестостерона при повышенном уровне ФСГ и ЛГ. При клеточном синдроме Сертоли и генетических аномалиях (трисомия, аутосомные аномалии, делеция Y-хромосомы), а также крипторхизме, системных заболеваниях имеются аплазия/гипоплазия зародышевых клеток или блокада сперматогенеза при нормальном уровне тестостерона и ЛГ, при повышенном уровне ФСГ. При синдроме Райфенштайна (частичная андрогенрезистентность) отмечается повышение уровня тестостерона и ЛГ, при нормальном или повышенном уровне ФСГ.

Делеции AZFc (и частично AZFb) связаны с успешным поиском сперматозоидов примерно в 50% случаев, а в случае наличия у пациента полной делеции AZFa или AZFb (или AZFb+c) вероятность нахождения зрелых сперматозоидов фактически равна нулю [7, 8]. У 8% мужчин с немозаичным синдромом Клайнфельтера сперматозоиды присутствуют в эякуляте. У них обычно имеет место криптозооспермия или тяжелая форма олигозооспермии с нарушениями подвижности и морфологии сперматозоидов [9]. Методом microTESE у пациентов с немозаичным вариантом синдрома Клайнфельтера вероятность получения сперматозоидов составляет от 56 до 69% [10, 11].

Тестостерон вырабатывают клетки Лейдига под действием ЛГ, последний оказывает биологическое действие на сперматогенез через андрогеновые рецепторы, расположенные на клетках Сертоли [12]. Тестостерон частично обеспечивает созревание сперматоцитов, играет важную роль в превращении округлых сперматид в удлиняющиеся [13]. Известно, что ФСГ и тестостерон действуют как антиапоптотические факторы, регулируя каскад реакций, приводящий к активации генов апоптоза, в значительно меньшей степени эти гормоны регулируют процессы пролифе-

рации [14]. Общеизвестно, что концентрация тестостерона в крови у мужчины с возрастом снижается – естественный процесс старения мужского организма.

Концентрация пролактина у мужчины физиологически может увеличиваться во время глубокого сна, при физической нагрузке, стрессе [15].

Выводы

- По результатам факторного анализа на исходы биопсии яичка у больных с азооспермией оказывают влияние три группы факторов: 1-й – ФСГ и ЛГ, 2-й – пролактин и возраст, 3-й – возраст и общий тестостерон; наиболее значимым компонентом, оказывающим «ключевое» влияние на результаты TESE, является ФСГ.
- Вероятность обнаружения сперматозоидов низкая:
 - при высоких показателях ФСГ и ЛГ;
 - при высоком уровне пролактина, особенно у больных молодого возраста;
 - при низком уровне общего тестостерона, особенно у молодых пациентов (до 30 лет).
- «Нейронная сеть» выявила предикторы исходов TESE, которыми являются совокупность клинических (наличие операции по поводу варикоцеле в прошлом, возраст больного старше 30 лет), эндокринных (высокий ФСГ) и генетических факторов (наличие синдрома Клайнфельтера, микроделеций AZFc).
- Использование программы «нейронная сеть» позволило разработать математическую модель, позволяющую прогнозировать частоту обнаружения сперматозоидов в биоптатах яичка при TESE в 65,34% случаев.

Литература/References

- Aziz N. The importance of semen analysis in the context of azoospermia. Clinics (Sao Paulo) 2013; 68 (1): 35–8.
- Esteves SC, Miyaoka R, Agarwal A. An update on the clinical assessment of the infertile male. Clinics (Sao Paulo) 2011; 66: 691–700.
- Витязева И.И. Современные подходы к лечению азооспермии методом микро-TESE в программе ЭКО/ИКСИ. Обзор литературы. Часть II. Проблемы эндокринологии 2013; 59 (5): 47–60. / Vitiazeva I.I. Sovremennye podkhody k lecheniu azoospermii metodom mikro-TESE v programme EKO/IKSI. Obzor literatury. Chast' II. Problemy endokrinologii 2013; 59 (5): 47–60. [in Russian]
- Esteves SC, Agarwal A. The azoospermic male: current knowledge and future perspectives. Clinics (Sao Paulo) 2013; 68 (1): 1–4.
- Шуметов В.Г., Шуметова Л.В. Факторный анализ: подход с применением ЭВМ. Орел: OpenTTY, 1999. / Shumetov V.G., Shumetova L.V. Faktorniy analiz: podkhod s primeneniem EVM. Orel: OrelGTU, 1999. [in Russian]
- Хайкин С. Нейронные сети: полный курс. 2-е изд. М.: Вильямс, 2006. / Khaikin S. Neironnyye seti: polnyi kurs. 2-e izd. M.: Vil'iams, 2006. [in Russian]
- Krausz C, Quinтана-Murci L, McElreavey K. Prognostic value of Y deletion analysis: What is the clinical prognostic value of Y chromosome microdeletion analysis? Hum Reprod 2000; 15 (7): 1431–4.
- Vogt PH, Edelmann A, Kirsch S et al. Human Y chromosome azoospermia factors (AZF) mapped to different subregions in Yq11. Hum Mol Genet 1996; 5 (7): 933–43.
- Selice R, Di Mambro A, Garolla A et al. Spermatogenesis in Klinefelter syndrome. J Endocrinol Invest 2010; 33: 789–93.
- Yarali Hakan. TESE–ICSI in patients with non-mosaic Klinefelter syndrome. RBM Online 2009; 18 (6): 756–60.
- Schiff JD, Palermo GD, Veeck LL et al. Success of testicular sperm extraction and intracytoplasmic sperm injection in men with Klinefelter syndrome. J Clin Endocrinol Metab 2005; 90 (11): 6263–7.
- Wahlström T, Huhtaniemi I, Hovatta O, Seppälä M. Localization of luteinising hormone, follicle-stimulating hormone, prolactin, and their receptors in human and rat testis using immunohistochemistry and radio receptor assay. J Clin Endocrinol Metab 1983; 57: 825–30.
- Tesarik J, Martinez F, Rienzi L et al. In-vitro effects of FSH and testosterone withdrawal on caspase activation and DNA fragmentation in different cell types of human seminiferous epithelium. Hum Reprod 2002; 17 (7): 1811–9.
- Chausiaux OE, Abel MH, Baxter FO et al. Hypogonadal mouse, a model to study the effects of the endogenous lack of gonadotrophins on apoptosis. Biol Reprod 2008; 78 (1): 77–90.
- Калинченко С.Ю. Мифы и правда о гиперпролактинемии. Избранные лекции. М.: Практическая медицина, 2014. / Kalinchenko S.Iu. Mify i pravda o giperprolaktinemii. Izbrannyye lektzii. M.: Prakticheskaya meditsina, 2014. [in Russian]

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Торопов Виктор Александрович – аспирант каф. урологии с курсом урологии с клиникой ФГБОУ ВО «Первый СПбГМУ им. И.П.Павлова». E-mail: toropov-1990@mail.ru

Борозец Сергей Юрьевич – д-р мед. наук, проф. каф. урологии с курсом урологии с клиникой, ст. науч. сотр. НИЦ урологии НИИ хирургии и неотложной медицины ФГБОУ ВО «Первый СПбГМУ им. И.П.Павлова». E-mail: sborozets@mail.ru

Ткачук Владимир Николаевич – д-р мед. наук, проф. каф. урологии с курсом урологии с клиникой ФГБОУ ВО «Первый СПбГМУ им. И.П.Павлова», засл. деятель науки РФ. E-mail: urolog.kaf@mail.ru

Клиническая оценка влияния основных фитопрепаратов на эректильную функцию с позиции доказательной медицины

Б.Р.Хаджиева✉

ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный университет им. И.М.Сеченова» Минздрава России. 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2
✉bella1982@yandex.ru

Применение фитопрепаратов с целью коррекции эректильной дисфункции у мужчин достаточно широко распространено. Мы решили с позиции доказательной медицины оценить их реальный потенциал и возможности использования.

Ключевые слова: эректильная дисфункция, фитопрепараты, эврикоманоны, икариин, гинкго билоба, йохимбин.

Для цитирования: Хаджиева Б.Р. Клиническая оценка влияния основных фитопрепаратов на эректильную функцию с позиции доказательной медицины. Consilium Medicum. 2017; 19 (7): 86–88. DOI: 10.26442/2075-1753_19.7.86-88

Review

Clinical evaluation of the effect of basic phytopreparations on erectile function from the perspective of evidence-based medicine

B.R.Khadzhieva✉

I.M.Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation. 119991, Russian Federation, Moscow, ul. Trubetskaja, d. 8, str. 2
✉bella1982@yandex.ru

Abstract

The use of phytopreparations for the purpose of correcting erectile dysfunction in men is quite widespread. We decided, from the perspective of evidence-based medicine, to assess their real potential and potential for use.

Key words: erectile dysfunction, phytopreparations, euricomannons, Icaryin, ginkgo biloba, yohimbine.

For citation: Khadzhieva B.R. Clinical evaluation of the effect of basic phytopreparations on erectile function from the perspective of evidence-based medicine. Consilium Medicum. 2017; 19 (7): 86–88. DOI: 10.26442/2075-1753_19.7.86-88

В настоящее время под эректильной дисфункцией (ЭД) понимают неспособность мужчины достигать и/или поддерживать эрекцию, достаточную для совершения полового акта.

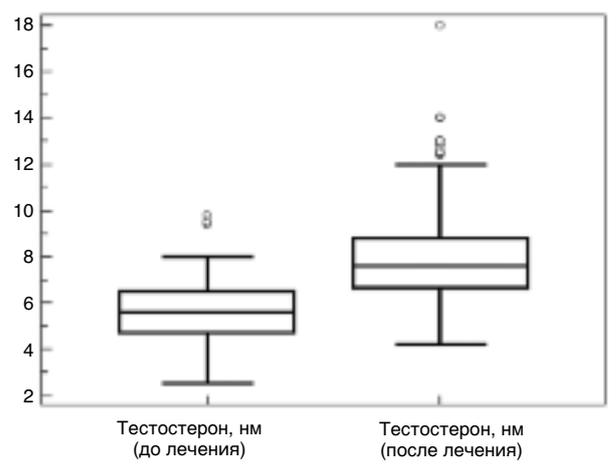
По статистике каждый десятый мужчина испытывает проблемы с эрекцией [1], и зачастую они не рассматриваются врачом серьезно.

В настоящее время для усиления эрекции активно применяются растительные препараты и другие биологически активные вещества. Мы решили оценить эффективность некоторых из них с позиции доказательной медицины.

Наиболее известен экстракт корней эврикомы длиннолистной – КЭ (*Eurycoma longifolia*), содержащий эврикоманоны. Она широко распространена на территории Индонезии, Малайзии, во Вьетнаме, Таиланде и Лаосе. Эврикома длиннолистная известна под разными названиями, но наиболее известное – Тонгкат Али. Отвар корней при ЭД широко применяется в странах Юго-Восточной Азии не только как афродизиак, но и как общеукрепляющее средство для выхаживания новорожденных, средство против лихорадки, глистной инвазии, дизентерии, желтухи и других желудочно-кишечных и инфекционных заболеваний.

В настоящее время существует ряд исследований, показывающих клиническую эффективность экстракта КЭ у мужчин при ЭД. Так, в двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании с участием 105 мужчин в возрасте от 40 до 65 лет, страдающих нарушениями эрекции, назначался водный экстракт КЭ в перерасчете на сухой экстракт – 300 мг. Через 12 нед лечения в группе активной терапии наблюдалось статистически значимое улучшение эректильной функции и либидо согласно опросникам. Статистически значимо улучшились эрекция и сексуальная удовлетво-

Концентрация тестостерона в сыворотке у 76 пациентов с гипогонадизмом до и после лечения стандартным водорастворимым экстрактом КЭ 200 мг в течение 1 мес. Тест Вилкоксона ($p < 0,0001$) [3].



ренность в среднем на 8,4–8,7% ($p=0,05$). Нежелательных реакций в этом исследовании не отмечено [2]. Сходные данные были получены и в другом похожем и более масштабном исследовании с участием 320 мужчин в возрасте 30–64 лет. При этом у 76 из них были признаки гипогонадизма. В данном исследовании применялся водный экстракт КЭ в дозе 200 мг (в перерасчете на сухой остаток) в течение 30 дней. Помимо улучшения либидо и симптомов ЭД авторы также отметили и повышение уровня тестостерона в группе активного лечения у мужчин с симптомами гипогонадизма ($p=0,0001$); см. рисунок [3].

Существуют еще исследования, в которых доказано положительное влияние экстракта КЭ на либидо и сексуальную функцию мужчин. Эти данные обобщены в небольшом систематическом обзоре, который подтверждает статистически значимую связь между улучшением симптомов ЭД, повышением уровня либидо и тестостерона и приемом экстракта КЭ [4].

Другим не менее популярным афродизиактом является женьшень. Он широко произрастает на востоке Азии. Интересно, что на греческом языке женьшень – *рапах*, и именно от него произошло слово «панацея». Женьшень часто применяют не только для лечения ЭД, но и для профилактики рака, а также в спорте. Наиболее часто используется экстракт из корня красного женьшеня. Предположительный механизм действия женьшеня – NO-опосредованная дилатация сосудов пещеристых тел [5].

Несмотря на то что женьшень применяют более 5 тыс. лет, его эффективность также оценена в ряде плацебо-контролируемых исследований, по результатам которых проведен метаанализ. Полученные данные свидетельствуют об эффективности использования растения у мужчин с психогенной и органической ЭД по сравнению с плацебо. Всего во включенных в метаанализ исследованиях участвовали 185 человек в группе активного лечения и 164 – в группе плацебо. Доза экстракта женьшеня в исследованиях составляла 1800–3000 мг, как правило, разделенная на 3 приема. При этом оптимальная доза женьшеня до настоящего момента не определена [6].

В целом экстракты женьшеня переносятся хорошо, вызывая минимальное раздражение желудочно-кишечного тракта. Кроме того, описано взаимодействие его с антикоагулянтами у пациентов в первую неделю после оперативного лечения. Экстракт женьшеня проявляет эстрогеноподобный эффект, поэтому не стоит его назначать при эстроген-чувствительных опухолях [7].

Еще одним афродизиактом, широко применяющимся в медицине, в том числе и традиционной китайской, является горянка (эпимдиум). Она содержит икариин, который подобно силденафилу проявляет ингибирующее воздействие на 5-фосфодиэстеразу, что и обуславливает его эффективность при ЭД [8, 9]. Также икариин увеличивает экспрессию ароматазы (способствует образованию эстрогенов из андрогенов) и биосинтез эстрогенов [10]. В настоящее время не опубликовано крупных исследований с участием человека, подтверждающих эффективность икариина при ЭД.

Древнейшим афродиаком является гинкго билоба, а именно его листья. Применение при ЭД обусловлено свойствами усиливать выделение эндотелий-релаксирующего фактора и простациклина, что приводит к значительной вазодилатации [11]. В дополнение к этому гинкго билоба обладает модулирующим эффектом на выработку оксида азота, что усиливает расслабление сосудов и улучшает кровообращение в периферических тканях [12].

В одном исследовании было продемонстрировано свойство гинкго билоба улучшать эректильную функцию у мужчин, получающих селективные ингибиторы обратного захвата серотонина [13].

Гинкго билоба в целом хорошо переносится, однако при приеме антикоагулянтов стоит отказаться от его применения из-за высокого риска кровотечений. Также с осторожностью следует применять гинкго билоба при совместном приеме нестероидных противовоспалительных препаратов из-за его собственных умеренных антиагрегантных и антикоагулянтных свойств [14].

Йохимбин – дериват из коры и корней дерева йохимбе, также относят к афродизиакам. По биологической сути йохимбин является антагонистом пресинаптических α_2 -адренорецепторов, стимуляция которых увеличивает холинергическую и снижает адренергическую активность.

Длительное время йохимбин применяется для лечения психогенной ЭД. Однако в связи с его центральной активностью отмечаются такие нежелательные лекарственные реакции, как гипертония, тахикардия, бронхоспазм, бессонница, потоотделение, тошнота, рвота, головные боли и др. В небольшом метаанализе, проведенном по результатам 7 исследований эффективности и безопасности йохимбина, охватившем 419 мужчин в возрасте от 18 до 73 лет, при ЭД была показана его эффективность в дозе от 5 до 10 мг в течение курса лечения от 2 до 10 нед по сравнению с плацебо при различных формах ЭД. Из 7 включенных в метаанализ исследований в 2 были по 4 случая отмены йохимбина из-за гипертонического криза, приступа эпилепсии из-за снижения эффективности терапии фенитоина. В целом частота нежелательных лекарственных реакций была выше в группе активной терапии, однако, по данным авторов, по итогам метаанализа польза от применения йохимбина превышает риск осложнений [15].

Как видно, в настоящее время есть достаточно доказательств эффективности описанных фитопрепаратов. Их комбинация, по нашему мнению, является мощным стимулятором эрекции и либидо. Недавно на российском рынке появилась биоактивные добавки Сементал и Сементал Бустер, содержащие все описанные компоненты. Сементал предназначен для курсового лечения в течение 2–3 нед по 2 таблетки в сутки. Сементал Бустер позиционируется как препарат быстрого действия и принимается в тех случаях, когда необходимо усилить сексуальные возможности мужчины. Кроме этого биологически активная добавка Сементал является источником цинка, таурина, L-цитруллин и L-аргинина. Препарат противопоказан при индивидуальной непереносимости компонентов, лечении адреномиметиками, а также лицам, страдающим артериальной гипертонией, нарушениями ритма, выраженным атеросклерозом, бессонницей. При приеме препарата в вечернее время возможна повышенная нервная возбудимость. Особенностью Сементала является то, что он стандартизован на содержание эврикоманонов (1,8%). Обычно же используются экстракты эврикомы 100:1 или 200:1, которые не гарантируют наличие активных веществ. В связи с этим биологически актив-

ные добавки Сементал и Сементал Бустер могут рассматриваться как потенциально эффективные стимуляторы эрекции и либидо.

Литература/References

1. Ayta I, Mckinlay J, Krane R. The likely worldwide increase in erectile dysfunction between 1995 and 2025 [J]. *BJU Int* 1999; 84 (1): 50–6.
2. Udani JK, George AA, Musthapa M et al. Effects of a proprietary freeze-dried water extract of *Eurycoma longifolia* (Physta) and *Polygonum minus* on sexual performance and well-being in men: a randomized, double-Blind, placebo-controlled study [J]. *Evid Based Complement Alternat Med* 2014; 2014: 179529.
3. Tambi MI, Imran MK, Henkel RR. Standardised water-soluble extract of *Eurycoma longifolia*, Tongkat Ali, as testosterone booster for managing men with late-onset hypogonadism [J]. *Andrologia* 2012; 44 (Suppl. 1): 226–30.
4. Thu HE, Mohamed IN et al. *Eurycoma Longifolia* as a potential adoptogen of male sexual health: a systematic review on clinical studies. *Chin J Nat Med* 2017; 15 (1): 71–80.
5. De Andrade E, de Mesquita AA, Claro JdeA et al. Study of the efficacy of Korean red ginseng in the treatment of erectile dysfunction. *Asian J Androl* 2007; 9: 241–4.
6. Jang DJ, Lee MS, Shin BC et al. Red ginseng for treating erectile dysfunction: a systematic review. *Br J Clin Pharmacol* 2008; 66: 444–50.
7. Lee Y, Hin Y, Lim W et al. A ginsenoside-Rh1, a component of ginseng saponin, activates estrogen receptor in human breast carcinoma MCF-7 cells. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2003; 84: 463–8.
8. Shindel AW, Xin Z-C, Lin G et al. Erectogenic and neurotrophic effects of icariin, a purified extract of horny goat weed (*Epimedium* spp.) in vitro and in vivo. *J Sex Med* 2010; 7: 1518–28.
9. Dell'Agli M, Galli GV, Dal Cero E et al. Potent inhibition of human phosphodiesterase-5 by icariin derivatives. *J Nat Prod* 2008; 71: 1513–7.
10. Yang L, Lu D, Guo J et al. Icariin from *Epimedium brevicornum* Maxim promotes the biosynthesis of estrogen by aromatase (CYP19). *J Ethnopharmacol* 2013; 145: 715–21.
11. Murray M. The healing power of herbs. 2nd edition. Rocklin, CA: Prima Publishing; 1995: 147.
12. Koltermann A, Hartkorn A, Koch E et al. Ginkgo biloba extract EGb 761 increases endothelial nitric oxide production in vitro and in vivo. *Cell Mol Life Sci* 2007; 64: 1715–22.
13. Cohen AJ, Bartlik BD. Ginkgo biloba for drug-induced sexual dysfunction. Presented at the American Psychiatric Association Annual Meeting, San Diego, 1997.
14. Haller C, Kearney T, Bent S et al. Dietary supplement adverse events: Report of a one-year poison center surveillance project. *J Med Toxicol* 2008; 4: 84–92.
15. Ernst E, Pittler MH. Yohimbine for erectile dysfunction: A systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *J Urol* 1998; 159: 433–6.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРЕ

Хаджиева Белла Руслановна – канд. мед. наук, ассистент каф. клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М.Сеченова».
E-mail: bella1982@yandex.ru

