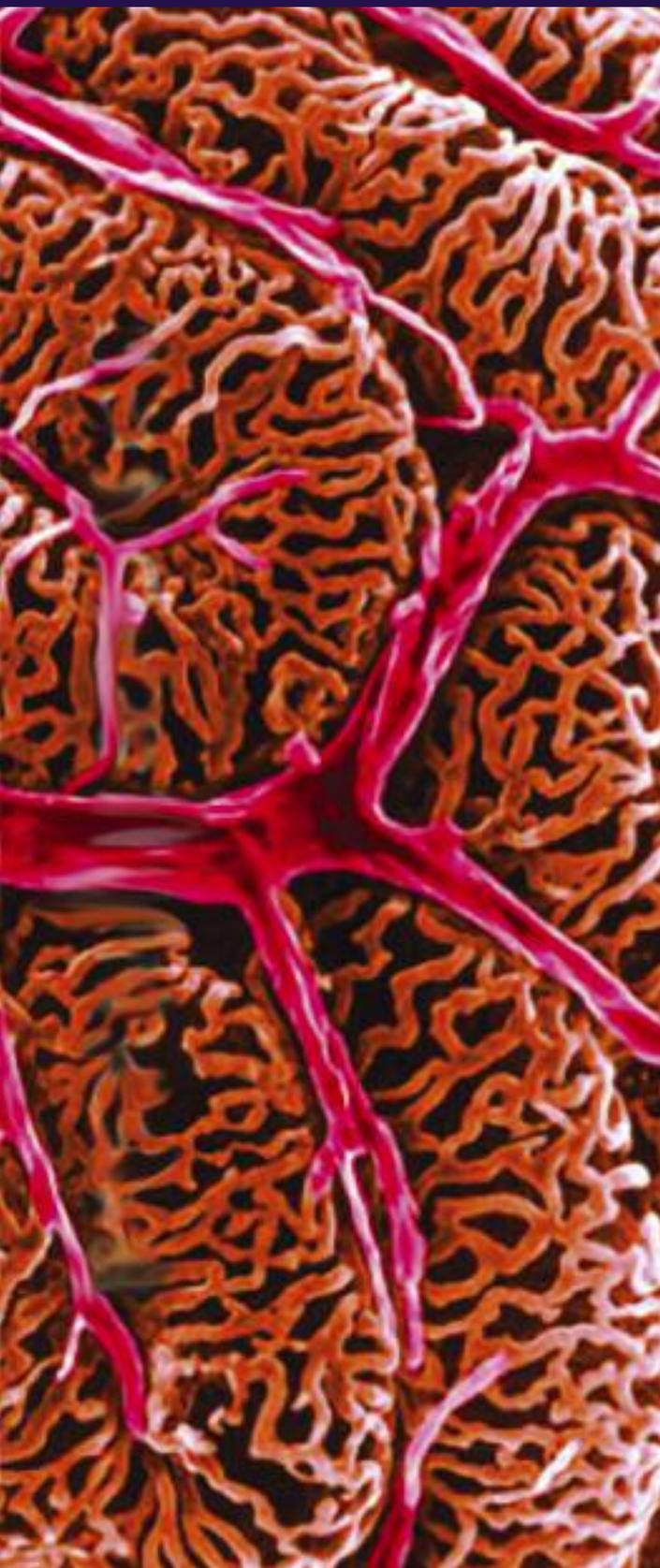


# CONSILIUM MEDICUM

Том 20, №7, 2018

VOL. 20, N7, 2018

ЖУРНАЛ ВКЛЮЧЕН В ПЕРЕЧЕНЬ ИЗДАНИЙ, РЕКОМЕНДОВАННЫХ ВЫСШЕЙ АТТЕСТАЦИОННОЙ КОМИССИЕЙ



## УРОЛОГИЯ НЕФРОЛОГИЯ UROLOGY NEPHROLOGY

Рак предстательной железы

---

Комплексная терапия больных  
с хроническим бактериальным  
простатитом

---

Сочетанная вирусная инфекция  
при раке мочевого пузыря

---

Гиперактивный мочевой пузырь  
у мультиморбидных больных

---

Современные возможности лечения  
сексуальных расстройств

---

Препуций – ненужный рудимент  
или важный орган?



**CONSILIUM MEDICUM**

2018 г., Том 20, №7  
2018, VOL. 20, NO. 7

**Главный редактор журнала:**

В.В. Фомин – чл.-кор. РАН, д-р мед. наук, профессор  
**Editor-in-Chief:**  
Victor V. Fomin – prof., MD, PhD

**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

Журнал зарегистрирован в Федеральной службе по надзору в сфере связи, информационных технологий и массовых коммуникаций (Роскомнадзор)  
Reg. номер: ПИ №ФС77-63969.

Общий тираж 5 5 тыс. экз.

Учредитель ЗАО «Медицинские издания».

Издательство ЗАО «Консилиум Медикум».

Издание распространяется бесплатно.

Каталог «Пресса России» 11776.

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

Информация для авторов на сайте [www.hpmp.ru](http://www.hpmp.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. 2018 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.

**Издатель:** ЗАО «Консилиум Медикум»

**Адрес издателя:** 125167, Москва, Новый Зыковский пр-д, 3, 40

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

**Адрес:** 127055, г. Москва,  
ул. Новослободская, д. 31,  
строение 4, помещение V, эт. 1

**Телефон/факс:**

+7 (495) 098-03-59

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

**E-mail:** [or@hpmp.ru](mailto:or@hpmp.ru)

**Медицинский директор:**

Б.А. Филимонов

**Исполнительный директор:**

Э.А. Батова

**Научные редакторы:**

Д.В. Волкова,

М.Б. Капелович,

Д.А. Катаев,

Е.В. Наумова



объединённая  
редакция

**Адрес типографии:**

107023, Москва,  
ул. Электровзаводская, 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](mailto:media@con-med.ru)

**Электронная версия:** [con-med.ru](http://con-med.ru)

**Директор:** Т.Л. Скоробогат  
[tatiana@con-med.ru](mailto:tatiana@con-med.ru)

**Менеджер по работе с ключевыми клиентами:** Н.А. Зуева

[nelly@con-med.ru](mailto: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](mailto: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)

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

Ильина Н.И., профессор, д.м.н. (Москва)  
Natalia I. Iliina, 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. Tsylin, 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)

Конеv 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)

**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)

Щербаков 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. Kochergin, 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 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)

Никифоров В.С., профессор, д.м.н. (Санкт-Петербург)  
Victor S. Nikiforov, prof., MD, PhD (Saint Petersburg, 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)**

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

Леонова М.В., профессор, д.м.н. (Москва)  
Marina V. Leonova, 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)

#### ОТОРИНОЛАРИНГОЛОГИЯ (OTORHINOLARYNGOLOGY)

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

Косьяков 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)

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 PHTHISIOLOGY)

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. Vigel, 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)  
Nina A. Petunina, 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

---

<b>Рак предстательной железы: когда нужна терапия тестостероном?</b> С.О.Сухих, А.О.Васильев, А.В.Говоров, Д.Ю.Пушкарь	8
<b>Современный взгляд на биопсию предстательной железы</b> А.А.Демин, А.В.Говоров, А.О.Васильев, А.В.Окишев, Ю.А.Ким, Д.Ю.Пушкарь	11
<b>Оценка потенциала измеряемого коэффициента диффузии мультипараметрической магнитно-резонансной томографии в определении низкой степени злокачественности рака предстательной железы после радикальной простатэктомии</b> Д.А.Гончарук, Е.И.Велиев, Е.А.Соколов, И.В.Шабунин, О.В.Паклина, Г.Р.Сетдикова	15
<b>Эффективность применения левофлоксацина (Элефлокса) в комплексной терапии больных хроническим бактериальным простатитом</b> Е.С.Дендеберов	20
<b>Влияние вариантов реконструкции уретровезикального анастомоза при выполнении радикальной простатэктомии на восстановление функции удержания мочи</b> Е.Н.Голубцова, А.А.Томилов, Е.И.Велиев	26
<b>Сочетанная вирусная инфекция при раке мочевого пузыря</b> И.В.Косова, О.Б.Лоран, Л.А.Синякова, Л.В.Гундорова, В.А.Косов, И.Е.Погодина, Д.Н.Колбасов	30
<b>Фотодинамическая диагностика отечественной флуоресцентной видеосистемой неинвазивного рака мочевого пузыря</b> О.Б.Лоран, А.В.Серегин, Э.О.Дадашев, А.Б.Бабаев, В.Б.Лощенов	37
<b>Гиперактивный мочевой пузырь у мультиморбидных больных. Что нужно помнить?</b> Е.С.Коршунова, М.Н.Коршунов	41
<b>Применение новой усовершенствованной модели уретрального катетера в лечении и профилактике основных патологических состояний органов мочевыделительной системы</b> А.О.Васильев, А.В.Говоров, М.Г.Шнейдерман, П.И.Быков, Ю.А.Ким, Д.Ю.Пушкарь	46
<b>Возможности применения тадалафила в лечении сексуальных расстройств</b> А.Ю.Цуканов, А.С.Кутуков	51
<b>Препуций – ненужный рудимент или важный орган?</b> Е.В.Кульчавеня	56
<b>Резолюция по итогам Совещания экспертов по лечению гиперактивного мочевого пузыря Москва, 30 марта 2018 г.</b>	61
<b>Микроэлементы селен и цинк в организме женщины и мужчины: проблемы и решения</b> В.В.Борисов	63
<b>Как терапия урологических заболеваний влияет на микробиом: стандартные подходы в сравнении с альтернативными (реферат статьи)</b> К.Л.Локшин	69

# Contents

---

## REVIEW

### **Prostate cancer: when need testosterone therapy?**

S.O.Sukhikh, A.O.Vasilyev, A.V.Govorov, D.Yu.Pushkar 8

---

## REVIEW

### **A modern view of prostate biopsy**

A.A.Demin, A.V.Govorov, A.O.Vasilyev, A.V.Okishev, Yu.A.Kim, D.Yu.Pushkar 11

---

## ORIGINAL ARTICLE

### **Assessment of measured in multiparametric magnetic resonance imaging diffusion coefficient potential for low malignancy score determination in PC after radical prostatectomy**

D.A.Goncharuk, E.I.Veliev, E.A.Sokolov, I.V.Shabunin, O.V.Paklina, G.R.Setdikova 15

---

## ORIGINAL ARTICLE

### **Effectiveness of levofloxacin (Eleflox) use in combined therapy for patients with chronic bacterial prostatitis**

E.S.Dendeberov 20

---

## REVIEW

### **Influence of urethrovesical anastomosis reconstruction variants use in radical prostatectomy on urinary continence recovery**

E.N.Golubtsova, A.A.Tomilov, E.I.Veliev 26

---

## ORIGINAL ARTICLE

### **Comorbid viral infection in patients with bladder cancer**

I.V.Kosova, O.B.Loran, L.A.Sinyakova, L.V.Gundorova, V.A.Kosov, I.E.Pogodina, D.N.Kolbasov 30

---

## SHORT SURVEY

### **Photodynamic diagnostics of non-invasive bladder cancer with the use of Russian fluorescent viewing system**

O.B.Loran, A.V.Seregin, E.O.Dadashev, A.B.Babaev, V.B.Loshenov 37

---

## REVIEW

### **Hyperactive bladder in multimorbid patients. What should be remembered?**

E.S.Korshunova, M.N.Korshunov 41

---

## SHORT SURVEY

### **Application of a new improved model of a urethral catheter in the treatment and prevention of major pathological conditions of the urinary system**

A.O.Vasilyev, A.V.Govorov, M.G.Schneiderman, P.I.Bykov, Yu.A.Kim, D.Yu.Pushkar 46

---

## REVIEW

### **Therapeutic potential of tadalafil use in sexual disorders treatment**

A.Yu.Tsukanov, A.S.Kutukov 51

---

## REVIEW

### **Is preputium an unnecessary vestigial organ or an important one?**

E.V.Kulchavenya 56

---

## NOTE

### **Resolution on the results of the expert meeting on overactive bladder treatment Moscow, 30th March, 2018**

61

---

## VIEWPOINT

### **Microelements selenium and zinc in female and male body: problems and solutions**

V.V.Borisov 63

---

## REVIEW

### **How the microbiome is influenced by the therapy of urological diseases: standard versus alternative approaches (article summary)**

K.L.Lokshin 69

---

# Рак предстательной железы: когда нужна терапия тестостероном?

С.О.Сухих<sup>✉</sup>, А.О.Васильев, А.В.Говоров, 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

<sup>✉</sup>docsukhikh@gmail.com

Проблема дефицита тестостерона (или гипогонадизма) остается одной из актуальнейших в урологии. Известно, что дефицит тестостерона ассоциирован со снижением либидо, потерей мышечной массы и минеральной плотности костной ткани, а также с возникновением депрессивных расстройств. Низкий уровень тестостерона сочетается с увеличением инсулинорезистентности, уровня триацилглицеридов, избыточной массой тела. Тем не менее назначение заместительной гормональной терапии тестостероном часто бывает невозможно из-за опасений урологов, связанных с наличием гипотезы об определенных взаимосвязях между развитием рака предстательной железы и уровнем андрогенов.

**Ключевые слова:** тестостерон, терапия тестостероном, гипогонадизм, рак предстательной железы.

**Для цитирования:** Сухих С.О., Васильев А.О., Говоров А.В., Пушкар Д.Ю. Рак предстательной железы: когда нужна терапия тестостероном? Consilium Medicum. 2018; 20 (7): 8–10. DOI: 10.26442/2075-1753\_2018.7.8-10

## Review

### Prostate cancer: when need testosterone therapy?

S.O.Sukhikh<sup>✉</sup>, A.O.Vasilyev, A.V.Govorov, 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

<sup>✉</sup>docsukhikh@gmail.com

#### Abstract

The problem of testosterone deficiency (or hypogonadism) remains one of the most urgent in urology. It is known that testosterone deficiency is associated with a decrease in libido, loss of muscle mass and bone mineral density, as well as with the onset of depressive disorders. A low level of testosterone is combined with an increase in insulin resistance, a level of triacylglycerides, an excess body weight. Nevertheless, the appointment of hormone replacement therapy with testosterone is often impossible because of fears of urologists associated with the existence of a hypothesis about certain interrelations between the development of prostate cancer and the level of androgens.

**Key words:** testosterone, testosterone therapy, hypogonadism, prostate cancer.

**For citation:** Sukhikh S.O., Vasilyev A.O., Govorov A.V., Pushkar D.Yu. Prostate cancer: when need testosterone therapy? Consilium Medicum. 2018; 20 (7): 8–10. DOI: 10.26442/2075-1753\_2018.7.8-10

#### Введение

До недавнего времени считалось аксиомой, что терапия тестостероном противопоказана больным раком предстательной железы (РПЖ) [1]. Это было основано на прочных исторических традициях и немногочисленных исследованиях с малой степенью доказательной базы. Все большая актуализация вопросов дефицита андрогенов, в особенности у пожилых мужчин, определяет необходимость более детального изучения влияния тестостерона на процессы дифференцировки и пролиферации злокачественных клеток, а также возможности назначения заместительной терапии тестостероном пациентам с раком простаты [2–4].

РПЖ является одним из наиболее часто встречающихся онкологических заболеваний среди мужчин [5]. В развитии процессов интраэпителиальной неоплазии ткани железы играют роль разные факторы, в том числе и уровень андрогенов [6]. Одним из важнейших открытий в области изучения этих сложных взаимоотношений послужила работа С.Nuglins, который в 1941 г. показал, что хирургическая кастрация и инъекции эстрогенов приводят к значительному регрессу опухоли, о чем свидетельствовало снижение уровня кислой фосфатазы в сыворотке крови [7]. Это исследование послужило введению андроген-депривационной терапии в качестве стандартного метода лечения при раке простаты.

Попытки исследования роли андрогеновых рецепторов в онкогенезе предпринимаются уже давно. На сегодняшний день известно около 60 различных вариантов мутаций андрогеновых рецепторов, которые описаны у пациентов

с верифицированным раком простаты. На мышцах в эксперименте было показано, что у животных со сверхэкспрессией нормальных андрогеновых рецепторов развивались предраковые процессы, в частности интраэпителиальная неоплазия ткани железы, но само заболевание не возникало. В то же время Нап и соавт. установили, что экспрессия мутантного варианта андрогеновых рецепторов E231G приводила к развитию аденокарциномы [8].

Глубинные молекулярные механизмы воздействия андрогенов на онкогенез до сих пор мало изучены. Наиболее распространенной является теория так называемого злокачественного переключателя, также основанная на мутациях андрогеновых рецепторов и нарушениях их экспрессии. Во время злокачественной трансформации нормальный паракринный механизм действия гормона заменяется на аутокринный. Андрогензависимые процессы пролиферации эпителиальных клеток становятся автономными, и эти клетки перестают зависеть от андрогенных влияний [9].

Влияние уровня самих андрогенов на онкогенез могут косвенно подтвердить и данные некоторых генетических исследований, продемонстрировавших ассоциацию рака простаты с увеличением экспрессии таких белков, как цитохром P450c17, 17β-гидроксистероиддегидрогеназа, участвующих в синтезе андрогенов [10].

Интересно, что по результатам современных экспериментальных исследований к увеличению риска рака простаты приводит как повышенный уровень андрогенов, так и его снижение. Y.Zhou и соавт. установили, что любое от-

Результаты работ, описывающих опыт проведения терапии тестостероном у больных РПЖ в анамнезе						
Автор, год	Число пациентов	Проведенное лечение	Медиана наблюдения, мес	Сумма баллов по Глиссону (число пациентов)	ПСА до (и после) лечения, нг/мл	Тестостерон до (и после) лечения, нг/дл
P.Agarwal, M.Oefelein, 2005 [15]	10	РПЭ	19	6 (2) 7 (7) 8 (1)	<0,1 (<0,1)	197 (591)
M.Khera, 2009 [16]	57	РПЭ	13	≤6 (24) 7 (26) 8 (4)	0,005 (0,005)	225 (459)
A.Pastuszak и соавт., 2013 [17]	103	РПЭ	27,5	<6 (1) 6,7 (72) ≥8 (9)	0,004 (0,007)	261 (460)
M.Sarosdy, 2007 [24]	31	БТ	60	5 (3) 6 (19) 7 (6)	н/д (<1)	188 (489)
F.Balbontin и соавт., 2014 [25]	20	БТ	31	≤6 (16) 7 (3) 8 (1)	0,7 (0,1)	343 (587)
A.Pastuszak и соавт., 2013 [19]	13	БТ и ДЛТ	29,7	6 (4) 7 (7) 8 (2)	0,3 (0,66)	178 (368)
A.Pastuszak и соавт., 2015 [26]	98	БТ и ДЛТ	40,8	≤6 (47) 7 (28) 8 (7) 9 (4)	0,08 (0,09)	209 (420)
A.Kaplan и соавт., 2014, 2015 [27, 28]	1181	РПЭ, ДЛТ, БТ, АН и ВТ	72	х/д (9752) у/д (87 786) п/д (50 635)	н/д	н/д
A.Morgentaler, E.Rhoden, 2006 [29]	13	АН	30	6 (12) 7 (1)	5,5 (3,6)	238 (664)
R.Kacker и соавт., 2016 [30]	28	АН	38,9	6 (22) 7 (6)	3,29 (4,31)	328 (н/д)

Примечание. РПЭ – радикальная простатэктомия, ДЛТ – дистанционная лучевая терапия, АН – активное наблюдение, БТ – выжидательная тактика, н/д – нет данных, х/д – хорошо, у/д – умеренно, п/д – плохо дифференцированная опухоль [5].

клонение уровня тестостерона от нормальных физиологических значений влечет увеличение вероятности предраковых состояний и РПЖ [11].

Основополагающей моделью понимания процессов, лежащих в основе взаимоотношений андрогенов с опухолевыми клетками, стала модель накопления, описанная A.Morgentaler и A.Traish [12]. Эта модель подчеркивает наличие парадоксального участия в развитии рака простаты как слишком высоких концентраций андрогенов, так и слишком низких.

О связи уровня тестостерона с развитием РПЖ говорят многие ретроспективные исследования. В работе P.Stattin и соавт. были проанализированы данные по сывороточному уровню тестостерона более 2 млн европейцев и оценены риски возникновения рака простаты. Более высокий уровень циркулирующего тестостерона оказался связан с уменьшением риска возникновения заболевания [13].

Недавно два исследования наглядно продемонстрировали защитный эффект увеличения сывороточного тестостерона у мужчин с гипогонадизмом. Интересно, что по данным D-J.Yassin и соавт., в группе пациентов с гипогонадизмом, получавших терапию эндогенным тестостероном, степень злокачественности рака была ниже, в то же время низкие уровни тестостерона в сыворотке были ассоциированы с увеличением риска возникновения РПЖ [14].

Особого внимания требует проблема назначения тестостерона пациентам с диагнозом РПЖ. Часто урологи отказываются от данного вида терапии ввиду определенных опасений по поводу рецидива рака. Сопутствующие андрогенному дефициту состояния, указанные ранее, существенно снижают качество жизни больных и приводят к усилению депрессии.

В исследовании P.Agarwal и соавт. [15] не было обнаружено случаев рецидива РПЖ у пациентов, получавших андрогенную терапию. M.Khera и соавт. [16] также не обнаружили случаев рецидива рака в группе из 57 мужчин с гипогонадизмом, получавших гормональную терапию.

A.Pastuszak и соавт. [17] исследовали больных с гипогонадизмом после перенесенной простатэктомии (n=152), из которых 103 человека принимали гормональную заместительную терапию тестостероном, а 43 – вошли в группу сравнения. Все пациенты основной группы получали трансдермальный тестостерон в течение 36 мес. Следует отметить, что деление существовало и внутри основной группы: 77 человек имели низкий/средний риск рака простаты, а 26 – высокий. Значительное повышение уровня простат-специфического антигена (ПСА) наблюдалось в обеих подгруппах основной группы, но не было зафиксировано в группе сравнения, в то же время в данной группе было в 2 раза больше случаев рецидива заболевания. Несмотря на то что эти данные предварительные, они позволяют предположить отсутствие взаимосвязи между назначением гормональной терапии и увеличением количества рецидивов заболевания, однако требуются больший набор пациентов и лучшие условия рандомизации.

Более серьезную проблему представляет назначение тестостерона больным после лучевой терапии. Хорошо известны феномены, встречающиеся у пациентов, получающих лучевую терапию после РПЖ, когда периодическое увеличение уровня ПСА может приводить к ошибкам и путанице в отношении диагностики рецидивов опухоли [18].

Исследовательской группой во главе с Baylor [19] были проанализированы данные 13 пациентов с гипогонадизмом, принимавших тестостерон после брахитерапии (БТ) или лучевой терапии. Четверо пациентов имели низкий риск рецидива, 7 – средний и 2 – высокий. Значительных изменений уровня ПСА не было зафиксировано в течение 6,73 года (медиана – 2,5 года).

Важно отметить, что обсуждается возможность значення поддержания уровня андрогенов на постоянном уровне, что может стать лучшим способом в контроле рака простаты и предотвращении его развития. M.Khera и W.Song [20] показали в экспериментальных условиях, что поддержание постоянного уровня тестостерона на нор-

мальных физиологических значениях приводит к ингибированию роста тканей железы. Это и некоторые другие исследования были положены в основу андрогенной терапии для лечения кастрационно-резистентного РПЖ.

На сегодняшний день остро ощущается нехватка рандомизированных исследований, которые бы позволили раз и навсегда поставить точку в проблеме назначения гормональной терапии и ее связи с развитием РПЖ.

По существующим рекомендациям NCCN (Национальная онкологическая сеть США) необходимо с осторожностью назначать гормональную терапию у пациентов с высоким риском рецидива опухоли [21].

В обзоре 2014 г. М.Кhera и соавт. [22] сформулировали критерии, которые важно учитывать перед назначением терапии тестостероном у мужчин, больных раком простаты, в анамнезе:

- тестостероновый дефицит должен быть установлен клинически и подтвержден лабораторными показателями;
- необходимо сохранять определенный уровень тестостерона;
- необходимо получить информированное согласие пациента;
- не должно быть медицинских противопоказаний (к примеру, эритроцитоз);
- уровень ПСА должен быть стабильным или не определяться;
- важно учитывать возможный рецидив рака;
- использовать тестостероновую терапию у мужчин с высоким риском рецидива или прогрессии рака возможно лишь в крайних случаях.

Не рекомендуется применять терапию тестостероном у лиц, которые получают сопутствующую андроген-депривационную терапию.

На сегодняшний день остается вопрос отношения самих урологов к проведению терапии тестостероном. Излишние опасения, основанные на устаревших данных, приводят к снижению качества жизни больных. В Германии было проведено ретроспективное исследование, которое должно было показать отношение урологов к проведению тестостероновой терапии на основании их врачебного опыта [23]. Среди 193 опрошенных только 32 использовали терапию тестостероном при раке простаты, что, скорее всего, говорит об опасениях и нежелании специалистов вводить новые методы в быденную клиническую практику.

Результаты работ, описывающих опыт проведения терапии тестостероном у пациентов с РПЖ в анамнезе, отражены в таблице.

## Заключение

Дефицит тестостерона и РПЖ достаточно распространены у пожилых мужчин и могут отражаться на общем состоянии здоровья и качестве жизни. До 25% пожилых мужчин испытывают дефицит тестостерона, а распространенность рака простаты в развитых странах равна примерно 14%. Терапия тестостероном является эффективным методом лечения клинически значимого дефицита андрогенов в организме мужчины, однако на сегодняшний день серьезной проблемой среди врачей является вопрос о том, может ли терапия тестостероном провоцировать прогрессию скрытых форм РПЖ у практически здоровых пациентов с дефицитом тестостерона или привести к рецидиву и быстрому прогрессированию рака у мужчин с поставленным диагнозом РПЖ.

В нашем обзоре мы показали, что устоявшиеся в последние годы заблуждения относительно невозможности прове-

дения тестостероновой коррекции устарели. Существует большое количество исследований, которые не только опровергают это положение, но и придают огромное значение необходимости поддержания концентрации тестостерона на постоянном уровне с целью профилактики рака и поддержания высокого уровня качества жизни больных. Данный вопрос требует дальнейшего проведения больших рандомизированных плацебо-контролируемых исследований.

## Литература/References

1. Morgentaler A. Testosterone and prostate cancer: an historical perspective on a modern myth. *Eur Urol* 2006; 50 (5): 935.
2. Fernández-Miró M, Chillarón JJ, Pedro-Botet J. Testosterone deficiency, metabolic syndrome and diabetes mellitus. *Med Clin* 2016; 146 (2): 69–73.
3. Lytton B. Prostate cancer: a brief history and the discovery of hormonal ablation treatment. *J Urol* 2001; 3: 37–8.
4. Surampudi PN, Wang C, Swerdloff R. Hypogonadism in the aging male diagnosis, potential benefits, and risks of testosterone replacement therapy. *Int J Endocrinol* 2012; 2 (2): 23–34.
5. SEER Cancer Statistics Factsheets: Prostate Cancer. National Cancer Institute; Bethesda, MD, USA. Available at: <http://seer.cancer.gov/statfacts/html/prost.html>
6. Zhou Y, Bolton EC, Jones JO. Androgens and androgen receptor signaling in prostate tumorigenesis. *J Mol Endocrinol* 2015; 54 (1): 15–29.
7. Huggins C, Hodges CV. The effect of castration, of estrogen and of androgen injection on serum phosphatase on metastatic carcinoma of the prostate. *Cancer Res* 1941; 1: 293–7.
8. Brooke GN, Bevan CL. The role of androgen receptor mutations in prostate cancer progression. *Curr Genomics* 2009; 10 (1): 18–25.
9. Prehn RT. On the prevention and therapy of prostate cancer by androgen administration. *Cancer Res* 1999; 59: 4161–4.
10. DeVore NM, Scott EE. Structures of cytochrome P450 17A1 with prostate cancer drugs abiraterone and TOK-001. *Nature* 2012; 22: 116.
11. Zhou Y, Otto-Duessel M, He M et al. Low systemic testosterone levels induce androgen maintenance in benign rat prostate tissue. *J Mol Endocrinol* 2013; 51: 143–53.
12. Traish AM, Miner MM, Morgentaler A et al. Testosterone deficiency. *Am J Med* 2011; 124 (7): 578–87.
13. Stattin P, Lumme S, Tenkanen L et al. High levels of circulating testosterone are not associated with increased prostate cancer risk: a pooled prospective study. *Int J Can* 2004; 108: 418–24.
14. Yassin D-J, Manka L, Yassin A et al. Effect of testosterone treatment in hypogonadal men on prostate cancer risk: results of a prospective comparative study – 8 years follow-up analysis to age-matched controls. *ASCO Meeting Abstracts* 2014.
15. Agarwal PK, Oefelein MG. Testosterone replacement therapy after primary treatment for prostate cancer. *J Urol* 2005; 173: 533–6.
16. Khera M, Grober ED, Najari B et al. Testosterone replacement therapy following radical prostatectomy. *J Sex Med* 2009; 6: 1165–70.
17. Pastuszak AW, Pearlman AM, Lai WS et al. Testosterone replacement therapy in patients with prostate cancer after radical prostatectomy. *J Urol* 2013; 190: 639–44.
18. Bellefghih S, Hadadi K, Mezouri I et al. Combined radiation therapy and androgen deprivation in the management of prostate cancer: Where do we stand? *Cancer Radiother* 2016; 8.
19. Pastuszak AW, Pearlman AM, Godoy G et al. Testosterone replacement therapy in the setting of prostate cancer treated with radiation. *Int J Impot Res* 2013; 25: 24–8.
20. Song W, Khera M. Physiological normal levels of androgen inhibit proliferation of prostate cancer cells in vitro. *Asian J Androl* 2014; 16: 864.
21. American Cancer Society recommendations for prostate cancer early detection. Available at: <https://www.cancer.org/cancer/prostate-cancer/early-detection/acs-recommendations.html>
22. Khera M, Crawford D, Morales A et al. A new era of testosterone and prostate cancer: from physiology to clinical implications. *Eur Urol* 2014; 65: 115–23.
23. Kühn CM, Strasser H, Romming A et al. Testosterone Replacement Therapy in Hypogonadal Men Following Prostate Cancer Treatment: A Questionnaire-Based Retrospective Study among Urologists in Bavaria, Germany. *Urol Int* 2015; 95: 153–9.
24. Sarosdy MF. Testosterone replacement for hypogonadism after treatment of early prostate cancer with brachytherapy. *Cancer* 2007; 109: 536–41.
25. Balbontin FG, Moreno SA, Bley E et al. Long-acting testosterone injections for treatment of testosterone deficiency after brachytherapy for prostate cancer. *BJU Int* 2014; 114: 125–30.
26. Pastuszak AW, Khanna A, Badhiwala N et al. Testosterone therapy after radiation therapy for low, intermediate, and high risk prostate cancer. *J Urol* 2015; 194: 1271–6.
27. Kaplan AL, Trinh QD, Sun M et al. Testosterone replacement therapy following the diagnosis of prostate cancer: outcomes and utilization trends. *J Sex Med* 2014; 11: 1063–70.
28. Kaplan AL, Lenis AT, Shah A et al. Testosterone replacement therapy in men with prostate cancer: a time-varying analysis. *J Sex Med* 2015; 12: 374–80.
29. Morgentaler A, Rhoden EL. Prevalence of prostate cancer among hypogonadal men with prostate-specific antigen levels of 4.0 ng/ml or less. *Urology* 2006; 68: 1263–7.
30. Kacker R, Mariam H, San Francisco IF et al. Can testosterone therapy be offered to men on active surveillance for prostate cancer? Preliminary results. *Asian J Androl* 2016; 18 (1): 16–20.

## СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Суких Сергей Олегович – аспирант каф. урологии ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И.Евдокимова». E-mail: docsukhikh@gmail.com

Васильев Александр Олегович – канд. мед. наук, ассистент каф. урологии ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И.Евдокимова». E-mail: alexvasilyev@me.com

Говоров Александр Викторович – д-р мед. наук, проф. каф. урологии ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И.Евдокимова». E-mail: dr.govorov@gmail.com

Пушкар Дмитрий Юрьевич – чл.-кор. РАН, проф., зав. каф. урологии ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И.Евдокимова». E-mail: pushkardm@mail.ru

# Современный взгляд на биопсию предстательной железы

А.А.Демин<sup>✉</sup>, А.В.Говоров, А.О.Васильев, А.В.Окишев, Ю.А.Ким, Д.Ю.Пушкарь

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

<sup>✉</sup>lavahead@mail.ru

Активное внедрение программ ранней диагностики рака предстательной железы, включающих выполнение пальцевого ректального исследования, определение уровня простат-специфического антигена в сыворотке крови и проведение трансректального ультразвукового исследования, позволило выявлять заболевание на ранних стадиях и предлагать пациентам радикальные способы лечения. В настоящее время помимо стандартизированных методов диагностики рака предстательной железы может быть осуществлено множество неинвазивных способов: определение индекса здоровья простаты, PCA3 (Prostate Cancer gene 3), проведение магнитно-резонансной томографии, различных фьюжн-технологий, а также разновидностей ультразвукового исследования простаты (гистосканирования, соноэластографии и др.). Появление новых неинвазивных методов визуализации показало немалый потенциал в диагностике рака предстательной железы, выборе способа терапии, планировании хода операции и последующем наблюдении за пациентами.

**Ключевые слова:** рак предстательной железы, диагностика, ультразвук, фьюжн, неинвазивные методы.

**Для цитирования:** Демин А.А., Говоров А.В., Васильев А.О. и др. Современный взгляд на биопсию предстательной железы. Consilium Medicum. 2018; 20 (7): 11–14. DOI: 10.26442/2075-1753\_2018.7.11-14

## Review

### A modern view of prostate biopsy

A.A.Demin<sup>✉</sup>, A.V.Govorov, A.O.Vasilyev, A.V.Okishev, Yu.A.Kim, 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

<sup>✉</sup>lavahead@mail.ru

#### Abstract

Active introduction of programs for early diagnosis of prostate cancer, including the implementation of digital rectal examination, determination of prostate-specific antigen and transrectal ultrasound made it possible to identify the disease at an early stage and offer patients radical treatment. Currently, in addition to the standardized cancer diagnostic methods of prostate cancer, patients may be asked a lot of non-invasive diagnostic methods: the definition of the prostate health index, the PCA3 (Prostate Cancer gene 3), carrying out magnetic resonance imaging, various fusion technology, as well as varieties of prostate ultrasound (histoscanning, sonoelastography, etc.). The emergence of new non-invasive imaging techniques has shown considerable potential in diagnosing prostate cancer, choosing a method of treatment, planning the course of the operation and subsequently monitoring patients.

**Key words:** prostate cancer, diagnosis, ultrasound, fusion, non-invasive methods.

**For citation:** Demin A.A., Govorov A.V., Vasilyev A.O. et al. A modern view of prostate biopsy. Consilium Medicum. 2018; 20 (7): 11–14.

DOI: 10.26442/2075-1753\_2018.7.11-14

#### Введение

Рак предстательной железы (РПЖ) занимает лидирующие позиции в структуре современной онкологической помощи мужскому населению. По прогнозам Американского общества рака (2018 г.), РПЖ может занять первое место в ряду онкологических заболеваний среди мужского населения по числу впервые выявленных случаев со значительным отрывом от рака легкого и колоректального рака [1]. В Российской Федерации эпидемиологическая картина не отличается от мировой. К концу 2016 г. в России было зарегистрировано 38 812 новых случаев заболевания РПЖ, что практически в 2,5 раза больше, чем в 2005 г. В определенной степени этому способствовали внедрение программ ранней диагностики РПЖ, а также общая осведомленность и информированность населения. Данный факт, в свою очередь, привел к увеличению числа выявленных случаев заболевания локализованным РПЖ (в клинической стадии T1–2 – 56,7%) в 2016 г. [2].

Биопсия предстательной железы (БПЖ) остается единственным методом верификации РПЖ [3] при повышении уровня общего простат-специфического антигена (выше пороговых значений), наличии подозрительных участков при пальцевом ректальном исследовании и/или гипоэхогенных очагов при трансректальном ультразвуковом исследовании (ТРУЗИ). Впервые БПЖ была предложена

R.Ferguson, в 1937 г. A.Astraldi рекомендовал выполнять манипуляцию трансректально под контролем пальца, а в 1989 г. K.Hodge предложил методику секстантной биопсии под ТРУЗ-контролем. На сегодняшний день БПЖ принято выполнять трансректально или трансперинеально при помощи ультразвукового (УЗ) бипланового трансректального датчика. Согласно метаанализу, вышедшему в 2017 г. [4], в котором сравнивались эти две методики, в отношении вероятности обнаружения клинически значимого РПЖ существенных различий между техниками не отмечалось, а частота осложнений в обоих случаях не превышала 2%.

В настоящее время «золотым стандартом» диагностики РПЖ считается трансректальная мультифокальная БПЖ из 12 точек под контролем ТРУЗИ. Вероятность обнаружения РПЖ при 12-точечной биопсии составляет 38,7% [5], а количество осложнений сопоставимо с таковым при секстантной методике выполнения биопсии [6]. Основными недостатками стандартной БПЖ принято считать получение ложноотрицательных результатов, недооценку морфологической дифференцировки РПЖ, выявление клинически незначимого РПЖ, а также упущение части клинически значимых опухолей (рис. 1).

Значительно снизить процент верификации клинически незначимого рака позволяют методики прицельной (таргетной) биопсии.



При ТРУЗИ с контрастным усилением (СЕ-TRUS) используются вещества, создающие внутри сосудистого русла микропузырьки воздуха, а интенсивность полученного сигнала зависит от степени васкуляризации опухоли. По данным Y.Gao и соавт., прицельная биопсия под СЕ-TRUS-наведением отличается значительно большими показателями чувствительности, специфичности и общей точности – 87,5, 64,2 и 80,4% по сравнению со стандартной биопсией – 40,6, 78,5 и 52,1% соответственно [7].

Прицельная биопсия под высокочастотным УЗ-наведением по праву может быть причислена к новым разработкам. Это ультразвуковое исследование (УЗИ) в серой гамме, но с использованием датчика с частотой 29 МГц. При такой частоте удается достичь совершенно иного уровня детализации исследуемых структур: лучше определяются капсула и зональная дифференцировка предстательной железы (ПЖ), гиперэхогенные включения, а также сосудисто-нервные пучки и др. [8]. На основе высокочастотного УЗИ был разработан и внедрен стандарт оценки изображений PRI-MUS [9], включающий 5 степеней оценки, где балл 1–2 – низкая вероятность наличия РПЖ, 3 – сомнительная и 4–5 – высокая. Каждая степень шкалы PRI-MUS связана с увеличением вероятности обнаружения клинически значимого РПЖ на 10,1% (95% доверительный интервал 9,3–10,8). Чувствительность и специфичность шкалы составили 80 и 37% соответственно. Протокол был более точным для обнаружения клинически значимого РПЖ (сумма Глисона 7 и более, AUC – 74%). Благодаря простоте использования в режиме реального времени и наличию протокола стратификации риска (PRI-MUS) микро-УЗИ может стать мощным инструментом в руках урологов как для скрининга, так и для выполнения таргетной биопсии [10].

Среди наиболее изученных аппаратных методик, основанных на ультразвукографическом принципе, которые можно использовать для прицельной биопсии, выделяют эластографию и гистосканирование ПЖ.

Эластография в реальном времени (RTE) выявляет в УЗ-изображениях ПЖ различия в плотности ткани, маркированные разными цветами и/или количественными едини-

цами (кПа). Диапазон чувствительности и специфичности метода составляет 53,8–92,0%, 43,3–89,5% соответственно. Отрицательная прогностическая ценность обнаружения РПЖ превышает 84% [11].

F.Aigner и соавт. [12] в своем исследовании оценили эффективность соноэластографии при выполнении таргетной БПЖ. По мнению авторов, чувствительность, специфичность, положительная и отрицательная прогностическая ценность метода составили 74,0, 60,0, 39,0 и 93,0% соответственно. Частота обнаружения РПЖ по сравнению с рутинной БПЖ под контролем ТРУЗИ была выше в 4,7 раза. Схожие данные получены G.Salomon и соавт. [13] в исследовании, включившем 1024 пациента. При добавлении к стандартной биопсии четырех биоптатов, полученных при таргетной биопсии с наведением по RTE, частота обнаружения клинически значимого РПЖ увеличилась на 7,1%.

Эластография со сдвиговой волной (SWE) использует фиксированные значения в качестве пороговых для доброкачественных и злокачественных тканей – 42 кПа (диапазон 29–71,3) и 88 кПа (диапазон 54–123) соответственно ( $p < 0,001$ ). По мнению K.Voehn и соавт. [14], выполнение прицельной БПЖ под SWE-наведением увеличивает вероятность обнаружения клинически значимого РПЖ на 4%.

Появление нового неинвазивного метода визуализации при помощи компьютерассистированной ультразвукографической системы Histoscanning показало немалый потенциал в диагностике РПЖ, выборе способа лечения, планировании хода операции и последующем наблюдении за пациентами [15]. Метод гистосканирования основан на компьютеризированном анализе УЗ-характеристик исследованной ткани. Благодаря тому что морфология опухолевых клеток способна изменять акустические свойства ткани, данная методика позволяет оценивать наличие и/или отсутствие опухоли, ее объем и локализацию в ПЖ (рис. 2).

В первоначальных исследованиях [16] была продемонстрирована высокая корреляция ( $r=0,95$ ;  $p < 0,001$ ) подозрительных (суспенциозных) участков, полученных по данным гистосканирования и с помощью патоморфологического исследования удаленной ПЖ. Чувствительность составила 100%, специфичность – 82% для выявления очагов РПЖ при объеме опухоли 0,5 см<sup>3</sup> и более. Полученные данные не раз подвергались критике, а в дальнейшем было опубликовано множество работ, в которых освещались значительно менее оптимистичные результаты чувствительности и специфичности.

Модернизация имеющегося оборудования позволила выполнять прицельную БПЖ под контролем гистосканирования с меньшим количеством вколов и более высокой диагностической ценностью [17]. По данным исследования, проведенного J.Schiffmann и соавт. [18], чувствительность таргетной биопсии под контролем гистосканирования составила 84%, а специфичность – всего 28%. В отечественном исследовании [19], включившем 611 пациентов, применение гистосканирования позволило выявить суспенциозные участки объемом 0,5 см<sup>3</sup> и более у 312 (51%) пациентов. В последующем при стандартной биопсии РПЖ обнаруживался в 59% случаев, а при таргетной – в 87% ( $p < 0,001$ ). Вероятность обнаружения РПЖ при таргетной биопсии под контролем гистосканирования составила 68%, в то время как при стандартной биопсии – 25% ( $p < 0,001$ ). Степень дифференцировки по системе градации Глисона 7 и 8 при таргетной биопсии определялась в 42,3 и 20,8% случаев соответственно ( $p < 0,001$ ). Более того, по данным литературы [20], двустороннее поражение ПЖ чаще диагностировалось при таргетной биопсии: чувствительность, специфичность, а также отрицательная и положительная прогностическая ценность составили 87,9, 72,7, 50 и 96,8% соответственно. Сравнительно неплохие результаты таргетной биопсии под контролем гистосканирования позволяют считать целесообразным использование

метода в дополнение к стандартной биопсии, в частности, для увеличения количества выявляемых клинически значимых случаев РПЖ.

Прицельная биопсия с использованием данных мультипараметрической магнитно-резонансной томографии МРТ (мп-МРТ) была встречена урологическим сообществом с большим интересом. В отношении прицельных биопсий с применением данных мп-МРТ ключевой является способность лучше определять РПЖ (сумма баллов по Глисон – 7 и более) [21]. На сегодняшний день существует три основных подхода к БПЖ с использованием данных МРТ:

- 1) In-bore МРТ-таргетная БПЖ – выполняется исключительно под контролем МРТ;
- 2) аппаратная магнитно-резонансная (МР)-УЗ фьюжн-БПЖ предусматривает наличие специального устройства и/или программного комплекса. Данные мп-МРТ загружаются в программу, которая накладывает МР-картинку на УЗ-картинку, получаемую в режиме реального времени с использованием трансректального датчика;
- 3) когнитивная МР-УЗ фьюжн-БПЖ – в данном случае специалист, имея представление о локализации подозрительных очагов на МРТ, мысленно «переносит» их при выполнении стандартной БПЖ.

Согласно результатам метаанализа, проведенного в 2017 г. O.Wegelin и соавт. [22], все три перечисленных подхода имеют одинаковые высокие показатели обнаружения клинически значимого РПЖ при сравнении со стандартной биопсией.

МРТ-таргетная in-bore БПЖ показывает многообещающие данные в обнаружении всех очагов РПЖ (58%), а также клинически значимых опухолей (29%) при результатах PI-RADS 3–5 [23]. Выполнение таргетной МР-УЗ фьюжн-БПЖ перед радикальной простатэктомией позволяет выявлять более 95% значимых опухолей при корреляции данных биопсии и патоморфологического исследования 69% [24]. Одним из значимых недостатков МР-УЗ фьюжн-биопсии следует считать трудность при сопоставлении изображений ПЖ, полученных при МРТ и во время ТРУЗИ [25]. Ценность МР-УЗ фьюжн-биопсии у пациентов с активным наблюдением подтверждена M. da Rosa и соавт. [26].

В 2018 г. V.Kasivisvanathan и соавт. [27] опубликовано рандомизированное многоцентровое исследование PRECISION, посвященное сравнительной оценке эффективности первичной таргетной МР-УЗ фьюжн-биопсии и стандартной БПЖ. Предлагаемый протокол обследования пациента с подозрением на РПЖ способствует снижению числа «ненужных» биопсий более чем на 25%, при этом выявляется на 12% больше клинически значимых и на 13% меньше клинически незначимых опухолей. Кроме того, требуется меньше уколов (в среднем около 4), что, в свою очередь, может приводить к снижению количества осложнений после процедуры.

Комбинированная позитронно-эмиссионная и компьютерная томография (ПЭТ/КТ) не является рекомендованным стандартным методом диагностики у больных с подозрением на РПЖ, а имеющиеся литературные данные единичны. Группа исследователей из Милана использовала <sup>68</sup>Ga-PSMA-ПЭТ/КТ для первичной диагностики и наведения при БПЖ у 45 пациентов с противопоказаниями к МРТ или отсутствием подозрительных очагов по ее данным. В общей сложности аппаратной ПЭТ/КТ фьюжн-БПЖ подверглись 25 (55,5%) человек. Вероятность обнаружения РПЖ составила 44% (11/25), общее количество таргетных биоптатов – 90, из которых 25 были положительными. При анализе операционных характеристик метода в отношении выявления клинически значимого РПЖ общая чувствительность метода составила 100%, специфичность варьировала между 76 и 88% в зависимости от режима. Полученные данные подтверждают потенциаль-

ную возможность использования <sup>68</sup>Ga-PSMA-ПЭТ/КТ для первичного обнаружения клинически значимого РПЖ у пациентов с отрицательными результатами мп-МРТ или существующими противопоказаниями к проведению этого метода диагностики [28].

## Заключение

Методики, основанные на УЗ-принципе, такие как соноэластография, УЗИ с контрастным усилением, микро-УЗИ, гистосканирование ПЖ и прочие, показывают хорошие результаты в отношении обнаружения клинически значимого РПЖ, но имеют достаточно высокую долю ложноположительных результатов. С одной стороны, таргетная биопсия с использованием данных мп-МРТ способствует более точному определению грейда на этапе верификации диагноза [29], с другой – учитывая медленное течение заболевания, необходимость обнаружения малого фокуса высокодифференцированного клинически незначимого РПЖ ставит выполнение таргетной БПЖ под сомнение. Большинство существующих клинических рекомендаций не предлагает рутинно применять мп-МРТ при первичной диагностике РПЖ. Но наметилась стойкая тенденция к выполнению пребиопсийных мп-МРТ-исследований даже у первичных пациентов. мп-МРТ становится все более распространенным методом визуализации, поэтому не стоит забывать о когнитивной биопсии, которая дает идентичные результаты в отношении диагностики клинически значимого РПЖ наряду с аппаратными методиками и in-bore-биопсией. МРТ и УЗ-диагностика являются операторозависимыми методиками, и качество выполнения исследования зачастую зависит от уровня подготовки специалиста, оценивающего полученные изображения. Для преодоления ограничений стандартной биопсии разработаны методики с альтернативными способами навигации, которые могут быть представлены продвинутыми ультрасонографическими технологиями и комбинациями с использованием данных мп-МРТ и ПЭТ-КТ. Несмотря на большое количество новых способов визуализации и техник биопсии, «золотым стандартом» на сегодняшний день по-прежнему остается трансректальная мультифокальная биопсия ПЖ из 12 точек под контролем ТРУЗИ.

## Литература/References

1. Rebecca L, Siegel MPH, Kimberly D et al. Cancer statistics. *Cancer J Clin* 2018; 68: 7–30.
2. Злокачественные новообразования в России в 2015 году (заболеваемость и смертность). Под ред. А.Д.Каприна, В.В.Старинского, Г.В.Петровой. М.: МНИОИ им. П.А.Герцена – филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России, 2017. / *Zlokachestvennyye novoobrazovaniya v Rossii v 2015 godu (zabolevaemost' i smertnost')*. Pod red. A.D.Kaprina, V.V.Starinskogo, G.V.Petrovoi. M.: MNIIOI im. P.A.Gercena – filial FGBU «NMIrc» Minzdrava Rossii, 2017. [in Russian]
3. Mettlin C, Murphy GP, Babaian RJ et al. The results of a five-year early prostate cancer detection intervention. *Investigators of the American Cancer Society National Prostate Cancer Detection Project. Cancer* 1996; 77(1): 150–9.
4. Xue J, Qin Z, Cai H et al. Comparison between transrectal and transperineal prostate biopsy for detection of prostate cancer: a meta-analysis and trial sequential analysis. *Oncotarget* 2017; 8 (14): 23322–36.
5. Guichard G, Larrere S, Gallina A et al. Extended 21-sample needle biopsy protocol for diagnosis of prostate cancer in 1000 consecutive patients. *Eur Urol* 2007; 52: 430–5.
6. Berger AP, Gozzi C, Steiner H et al. Complication rate of transrectal ultrasound guided prostate biopsy: a comparison among 3 protocols with 6, 10 and 15 cores. *J Urol* 2004; 171: 1478–80.
7. Gao Y, Liao XH, Lu L et al. Contrast-enhanced transrectal ultrasonography for the detection of diffuse prostate cancer. *Clin Radiol* 2016; 71 (3): 258–64.
8. Rohrbach D, Wodlinger B, Wen J et al. High-Frequency Quantitative Ultrasound for Imaging Prostate Cancer Using a Novel Micro-Ultrasound Scanner. *Ultrasound Med Biol* 2018; 4: S0301–5629(18)30080-2.
9. Ghai S, Eure G, Fradet V. Assessing Cancer Risk on Novel 29 MHz Micro-Ultrasound Images of the Prostate: Creation of the Micro-Ultrasound Protocol for Prostate Risk Identification. *J Urol* 2016; 196 (2): 562–9.

10. Ghai S, Van der Kwast T. Suspicious findings on micro-ultrasound imaging and early detection of prostate cancer. *Urol Case Reports* 2018; 16: 98–100.
11. Salomon G, Schiffmann J. Real-time elastography for the detection of prostate cancer. *Curr Urol Rep* 2014; 15: 392.
12. Aigner F, Pallwein L, Junker D et al. Value of real-time elastography targeted biopsy for prostate cancer detection in men with prostate specific antigen 1.25 ng/ml or greater and 4.00 ng/ml or less. *J Urol* 2010; 184: 913–7.
13. Salomon G, Drews N, Autier P et al. Incremental detection rate of prostate cancer by real-time elastography targeted biopsies in combination with a conventional 10-core biopsy in 1024 consecutive patients. *BJU Int* 2014; 113: 548–53.
14. Boehm K, Salomon G, Beyer B et al. Shear wave elastography for localization of prostate cancer lesions and assessment of elasticity thresholds: implications for targeted biopsies and active surveillance protocols. *J Urol* 2015; 193: 794–800.
15. Васильев А.О., Говоров А.В., Пушкарь Д.Ю. Гистосканирование предстательной железы у пациентов, перенесших криоабляцию простаты. Качество. Инновации. Образование. Научно-практическая конференция «Роботические технологии в медицине». 2016: 9–14. / Vasil'ev A.O., Govorov A.V., Pushkar' D.Yu. Gistoskanirovanie predstatel'noj zhelezy u pacientov, perenesshih krioblaciyu prostaty. Kachestvo. Innovacii. Obrazovanie. Nauchno-prakticheskaya konferenciya «Roboticheskie tekhnologii v medicine». 2016: 9–14. [in Russian]
16. Braeckman J, Autier P, Garbar C et al. Computer-aided ultrasonography (HistoScanning): a novel technology for locating and characterizing prostate cancer. *BJU Int* 2008; 101: 293–8.
17. Говоров А.В., Васильев А.О., Садченко А.В. и др. Роль гистосканирования предстательной железы в выявлении рака простаты. *Consilium Medicum*. 2015; 17 (7): 8–11. / Govorov A.V., Vasilyev A.O., Sadchenko A.V. et al. The role of prostate HistoScanning in detecting prostate cancer. *Consilium Medicum*. 2015; 17 (7): 8–11. [in Russian]
18. Schiffmann J, Tennstedt P, Fischer J et al. Does HistoScanning™ predict positive results in prostate biopsies? A retrospective analysis of 1,188 sextants of the prostate. *World J Urol* 2014; 32: 925–30.
19. Glybochko PV, Alyaev YG, Amosov AV et al. Evaluation of Prostate HistoScanning as a Method for Targeted Biopsy in Routine Practice. *Eur Urol Focus* 2017; 19: S2405–4569(17)30172-4.
20. Hamann MF, Meyer D, Knüpfer S. Application of ultrasound imaging biomarkers (HistoScanning™) improves staging reliability of prostate biopsies. *BMC Res Notes* 2017; 10 (1): 579.
21. Bratan F, Niaf E, Melodelima C et al. Influence of imaging and histological factors on prostate cancer detection and localisation on multiparametric MRI: a prospective study. *Eur Radiol* 2013; 23: 2019.
22. Wegelin O, van Melick HHE, Hooft L et al. Comparing Three Different Techniques for Magnetic Resonance Imaging-targeted Prostate Biopsies: A Systematic Review of In-bore versus Magnetic Resonance Imaging-transrectal Ultrasound fusion versus Cognitive Registration. Is There a Preferred Technique? *Eur Urol* 2017; 71 (4): 517–31.
23. Friedl A, Schneeweiss J, Sevcenco S et al. In-bore 3.0-T Magnetic Resonance Imaging-guided Transrectal Targeted Prostate Biopsy in a Repeat Biopsy Population: Diagnostic Performance, Complications, and Learning Curve. *Urology* 2018; 114: 139–46.
24. Baco E, Ukimura O, Rud E et al. Magnetic resonance imaging-transrectal ultrasound image-fusion biopsies accurately characterize the index tumor: correlation with step-sectioned radical prostatectomy specimens in 135 patients. *Eur Urol* 2015; 67: 787–94.
25. Dickinson L, Hu Y, Ahmed HU et al. Image-directed, tissue-preserving focal therapy of prostate cancer: a feasibility study of a novel deformable magnetic resonance-ultrasound (MR-US) registration system. *BJU Int* 2013; 112: 594–601.
26. Da Rosa MR, Milot L, Sugar L et al. A prospective comparison of MRI-US fused targeted biopsy versus systematic ultrasound-guided biopsy for detecting clinically significant prostate cancer in patients on active surveillance. *J Magn Reson Imaging* 2015; 41: 220–5.
27. Kasivisvanathan V, Rannikko AS, Borghi M et al. MRI-Targeted or Standard Biopsy for Prostate-Cancer Diagnosis. *N Engl J Med* 2018.
28. Lopci E, Saita A, Lazzeri M et al. 68Ga-PSMA Positron Emission Tomography/Computerized Tomography for Primary Diagnosis of Prostate Cancer in Men with Contraindications to or Negative Multiparametric Magnetic Resonance Imaging: A Prospective Observational Study. *J Urol* 2018; pii: S0022-5347(18)30172-1.
29. Valerio M, Donaldson I, Emberton M et al. Detection of clinically significant prostate cancer using magnetic resonance imaging-ultrasound fusion targeted biopsy: a systematic review. *Eur Urol* 2015; 68 (1): 8–19.

## СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

**Демин Арсений Андреевич** – аспирант каф. урологии ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И.Евдокимова». E-mail: lavahead@mail.ru

**Говоров Александр Викторович** – д-р мед. наук, проф. каф. урологии ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И.Евдокимова». E-mail: dr.govorov@gmail.com

**Васильев Александр Олегович** – канд. мед. наук, ассистент каф. урологии ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И.Евдокимова». E-mail: alexvasilyev@me.com

**Окишев Артем Вячеславович** – ординатор каф. урологии ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И.Евдокимова». E-mail: okishev.art@gmail.com

**Ким Юрий Александрович** – ординатор каф. урологии ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И.Евдокимова». E-mail: dockimyura@gmail.com

**Пушкарь Дмитрий Юрьевич** – чл.-кор. РАН, проф., зав. каф. урологии ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И.Евдокимова». E-mail: pushkardm@mail.ru

# Оценка потенциала измеряемого коэффициента диффузии мультипараметрической магнитно-резонансной томографии в определении низкой степени злокачественности рака предстательной железы после радикальной простатэктомии

Д.А.Гончарук<sup>✉1</sup>, Е.И.Велиев<sup>1,2</sup>, Е.А.Соколов<sup>1,2</sup>, И.В.Шабунин<sup>3</sup>, О.В.Паклина<sup>2</sup>, Г.Р.Сетдикова<sup>2</sup>

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

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

<sup>3</sup>Лечебно-диагностический центр «Патеро-клиник». 129226, Россия, Москва, пр. Мира, д. 211, к. 2

✉gonch.urology@yandex.ru

**Цель** – оценка корреляции измеряемого коэффициента диффузии – ИКД (ИКД опухоли и отношения ИКД) с финальной степенью злокачественности после радикальной простатэктомии (РПЭ).

**Материалы и методы.** В исследование были включены 118 пациентов с раком предстательной железы (РПЖ), которым была выполнена РПЭ в период с 2012 по 2017 г. с предварительно выполненной мультипараметрической магнитно-резонансной томографией (мпМРТ) 3 Тесла с контрастированием в одном центре. После анализа всех МР-исследований на основании карт ИКД были определены средние значения ИКД из опухолевой (ИКД опухоли) и доброкачественной ткани (ИКД доброкачественной ткани) и рассчитан ИКД отношения (деление ИКД опухоли на ИКД доброкачественной ткани).

**Результаты.** Между измерениями ИКД опухоли и послеоперационной степенью дифференцировки опухоли по Глиссону обнаружена статистически значимая отрицательная корреляционная связь умеренной силы (коэффициент корреляции Спирмена = -0,733,  $p=0,000$ ). При этом схожая корреляция была выявлена и для ИКД отношения с несколько более высоким коэффициентом Спирмена = -0,802,  $p=0,000$ . В ROC-анализе дискриминации РПЖ Глисон 6 от Глисон  $\geq 7$  площадь под ROC-кривой (AUC) для ИКД опухоли составила 0,898 (95% доверительный интервал – ДИ 0,835–0,961) и для ИКД отношения – 0,950 (95% ДИ 0,909–0,992). При использовании в качестве критерия определения Глисон 6 (группы 1) значения ИКД опухоли 0,78 и более чувствительность составила 78%, специфичность – 98%. При использовании значения отношения ИКД  $\geq 0,4501$  чувствительность и специфичность составили 92 и 93% соответственно.

**Заключение.** Измерения ИКД опухоли имеют статистически значимую отрицательную корреляционную связь с финальной степенью злокачественности РПЖ Глисон 6 (группы 1) при послеоперационном патоморфологическом исследовании. ИКД отношения имел несколько более сильную корреляцию, что имеет большую точность при разделении степени Глисона 6 (3+3) от  $\geq (3+4)$ .

**Ключевые слова:** рак предстательной железы, шкала Глисона, мультипараметрическая магнитно-резонансная томография, измеряемый коэффициент диффузии.

**Для цитирования:** Гончарук Д.А., Велиев Е.И., Соколов Е.А. и др. Оценка потенциала измеряемого коэффициента диффузии мультипараметрической магнитно-резонансной томографии в определении низкой степени злокачественности рака предстательной железы после радикальной простатэктомии. Consilium Medicum. 2018; 20 (7): 15–19. DOI: 10.26442/2075-1753\_2018.7.15-19

## Original article

### Assessment of measured in multiparametric magnetic resonance imaging diffusion coefficient potential for low malignancy score determination in PC after radical prostatectomy

D.A.Goncharuk<sup>✉1</sup>, E.I.Veliev<sup>1,2</sup>, E.A.Sokolov<sup>1,2</sup>, I.V.Shabunin<sup>3</sup>, O.V.Paklina<sup>2</sup>, G.R.Setdikova<sup>2</sup>

<sup>1</sup>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;

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

<sup>3</sup>Medical and diagnostic center "Patero-Clinic". 129226, Russian Federation, Moscow, pr. Mira, d. 211, k. 2

✉gonch.urology@yandex.ru

#### Abstract

**Objective.** To evaluate correlation of measured diffusion coefficient – MDC (tumor MDC and MDS ratio) with final malignancy degree after radical prostatectomy (RP).

**Materials and methods.** The study included 118 patients with prostate cancer in whom RP was performed between 2012 and 2017 after 3 Tesla contrast-enhanced multiparametric magnetic resonance imaging (mpMRI) in one medical center. After MRI results analysis mean MDC of tumor tissue (tumor MDC) and normal tissue (normal tissue MDC) were determined according to MDC records and MDC ratio was calculated (division of tumor MDC by normal tissue MDC).

**Results.** A significant negative moderate correlation (Spearman correlation coefficient = -0.733,  $p=0.000$ ) was found between tumor MDC and postoperative tumor cells differentiation degree. Similar correlation was also found for MDS ratio with higher Spearman correlation coefficient = -0.802,  $p=0.000$ . In ROC-analysis of PC discrimination Gleason 6 from Gleason  $\geq 7$  area under ROC-curve (AUC) for tumor MDC was 0.898 (95% confidence interval – CI 0.835–0.961) and for MDC ratio – 0.950 (95% CI 0.909–0.992). When tumor MDC  $\geq 0,78$  was used as a criteria for Gleason 6 (grade group 1) sensitivity was 78% and specificity – 98%. When MDC rate  $\geq 0,4501$  was used sensitivity and specificity comprised 92 and 93%, respectively.

**Conclusion.** When measured in postoperative pathomorphological study tumor MDC measurement has significant negative correlation with final malignancy rate of PC Gleason 6 (grade group 1). MDS ratio had somewhat stronger correlation that is more precise after Gleason score division 6 (3+3) from  $\geq(3+4)$ .

**Key words:** prostate cancer, Gleason scale, multiparametric magnetic resonance imaging, measured diffusion coefficient.

**For citation:** Goncharuk D.A., Veliev E.I., Sokolov E.A. et al. Assessment of measured in multiparametric magnetic resonance imaging diffusion coefficient potential for low malignancy score determination in PC after radical prostatectomy. Consilium Medicum. 2018; 20 (7): 15–19. DOI: 10.26442/2075-1753\_2018.7.15-19

## Введение

Индекс Глисона при раке предстательной железы (РПЖ) статистически связан с клиническим течением заболевания и является прогностическим фактором [1]. Высокое значение Глисона соответствует повышенной агрессивности опухоли и риску локального и отдаленного метастазирования с худшим прогнозом заболевания. Однако у большинства мужчин с РПЖ выявляются неагрессивные опухоли с низкой суммой Глисона, которые редко развиваются в клинически значимое заболевание, не влияют на морбидность и не приводят к смерти. Таким образом, в определении индивидуального плана лечения важна точная классификация агрессивности РПЖ на диагностическом этапе по группам риска. На сегодняшний день РПЖ в целом считается мультифокальным заболеванием с доминантным/основным очагом поражения и одним или несколькими отдельными очагами малого объема. С клинической точки зрения важна дискриминация двух подтипов РПЖ: клинически незначимого благоприятного течения (Глисон 6) и клинически значимого (Глисон  $\geq 7$ ), так как несвоевременный или неадекватный выбор тактики лечения клинически значимого РПЖ может повлечь за собой ухудшение онкологических результатов и качества жизни пациента [2]. Возможность классификации РПЖ Глисон 7 (3+4) как низкого риска в данный момент обсуждается [3]. В качестве альтернативы шкале Глисона с целью улучшения стратификации пациентов по рискам и устранения расхождения результатов была предложена система грейд-групп (ГГ) [4]. Определение степени агрессивности РПЖ по результатам рутинной ТРУЗ-биопсии может быть неточным ввиду ошибок выборки, это подтверждается тем, что у каждого 3-го пациента степень злокачественности опухоли после радикальной простатэктомии (РПЭ) повышается [5]. Неточное определение степени Глисона при биопсии предстательной железы может привести к неверной стратификации риска и повлечь за собой гипер- или гипопечение.

При диффузионно-взвешенном исследовании раковая ткань имеет более низкое значение измеряемого коэффициента диффузии (ИКД) опухоли, чем доброкачественная ткань простаты (ИКД доброкачественной ткани). Также в нескольких исследованиях выявлена зависимость от степени Глисона [6–11]. Однако ввиду различных методологий МР-исследования существуют расхождения данных

(значение b-фактора, способы подсчета ИКД, оборудование, сила магнитного поля). ИКД зон предстательной железы имеет различные показатели. Более того, показатели ИКД в зависимости от зон предстательной железы также могут различаться между пациентами. Как следствие, показатель среднего значения ИКД опухоли при вышеописанных причинах может существенно не совпадать при мультицентровом подходе, что влечет за собой невозможность адекватной оценки групп риска по степени Глисона на долечевом этапе. Таким образом, пока нет договоренности об абсолютных пороговых значениях ИКД опухоли для разделения групп риска. В качестве попытки устранения расхождений результатов и улучшения предсказательной ценности мультипараметрической магнитно-резонансной томографии (мпМРТ) был введен ИКД отношения (определяющийся как соотношение ИКД опухоли к ИКД доброкачественной ткани из неракового участка простаты аналогичной зоны), который может быть более полезным и предсказательным в определении степени Глисона путем уменьшения разброса показателей.

Мы изучили когорту пациентов с РПЖ, которым была выполнена мпМРТ органов малого таза с контрастированием до РПЭ. Цель исследования – выявить связь между измерениями ИКД (ИКД опухоли и ИКД отношения) при расчете диффузно-взвешенного изображения (ДВИ) опухолевого очага и суммой Глисона при итоговом патоморфологическом исследовании.

## Материалы и методы

Ретроспективно были оценены данные 988 пациентов, которым была выполнена РПЭ в нашей клинике в период с 2012 по 2017 г. Среди общего числа пациентов были выделены 150 пациентов, прошедших предоперационное мпМР-исследование в одном лечебно-диагностическом центре. Критерии исключения: наличие в анамнезе у пациентов гормональной терапии, отсутствие контрастного МР-исследования и наличие выраженных постбиопсийных изменений на T1 и T2-взвешенных изображениях. Таким образом, конечному анализу подверглись 118 пациентов, мпМР-исследования которых были оценены по шкале PIRADS 2,0 $\geq$ 3.

## Мультипараметрическая магнитно-резонансная томография

Всем пациентам проводилась мпМРТ до РПЭ на томографе (Siemens Magnetom Verio 3 Tesla). Были получены T2-взвешенные изображения (T2ВИ) в трех проекциях органов малого таза. Далее было выполнено изотропное ДВИ в аксиальной плоскости с двумя значениями b-фактора (b0, b1500) с последующим построением карт ИКД, а также T1-взвешенное изображение (T1ВИ) с динамическим контрастным усилением до, во время и после внутривенного двухфазного болюсного введения 7,5 мл гадоулотрола («Гадовист», Байер Фарма АГ, Германия) с физиологическим раствором 3 мл/с.

## Анализ изображений

Подозрительные участки в отношении опухоли оценивались, согласно критериям классификации PIRADS 2.0, опубликованным ESUR [12], опытным специалистом по МРТ и урологом. Доконтрастные T1ВИ изучались для исключения постбиопсийных кровоизлияний как областей с высокой интенсивностью сигнала для исключения ложно-

**Рис. 1. Пациент Д., 65 лет** (сТ 1с, V предстательная железа 53 см<sup>3</sup>, ПСА 6,4 нг/мл, плотность ПСА 0,12, индекс массы тела 36,4), при ТРУЗ-биопсии выявлена аденокарцинома предстательной железы в 1 биоптате из левой доли со степенью дифференцировки по шкале Глисона 6 (3+3). Очаг РПЖ (а) транзитной зоны слева (указано стрелкой) на аксиальном срезе T2ВИ, соответствующий карте ИКД (б) с ОИ в области опухоли (значение ИКД опухоли  $511 \times 10^{-6}$  мм<sup>2</sup>/с) и ОИ в доброкачественной области (значение ИКД доброкачественной ткани  $1229 \times 10^{-6}$  мм<sup>2</sup>/с). ИКД отношения составил 0,415. Аксиальный срез (а) предстательной железы, демонстрирующий область РПЖ со степенью дифференцировки по шкале Глисона 7 (3+4).

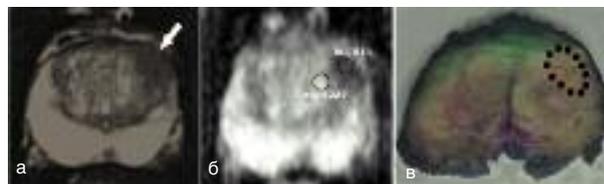


Таблица 1. Характеристика пациентов	
Клинические характеристики	
Пациенты (n=118)	Значения
Возраст, лет, медиана [диапазон]	64 [44–77]
ПСА, нг/мл, медиана [диапазон]	9 [1,09–46]
<i>cT, n (%)</i>	
Непальпируемые опухоли	25 (21%)
Пальпируемые опухоли	70 (59,5%)
cT3	23 (19,5%)
<i>pT, n (%)</i>	
Локализованный РПЖ	pT2 77 (67%)
Местно-распространенный РПЖ	pT3 39 (33%)
Зоны предстательной железы, n (%)	
Периферическая зона	74 (63%)
Транзиторная зона	44 (37%)
<i>ГГ, послеоперационная сумма Глисона, n (%)</i>	
ГГ 1, Глисон 6 (3+3)	63 (53,4%)
ГГ 2, Глисон 7 (3+4)	28 (23,72%)
ГГ 3, Глисон 7 (4+3)	9 (7,62%)
ГГ 4, Глисон 8 (4+4)	11 (9,32%)
ГГ 5, Глисон ≥9	7 (5,93)
<i>Группы риска (EAU 2016), n (%)</i>	
Low risk	26 (22,1%)
Intermediate	34 (29,8%)
High	35 (28,6%)
Loc adv	23 (19,5%)

положительных результатов. Карта ИКД изучалась вместе с ДВИ (b1500) и Т2ВИ. Для анализа отбирался срез карты ИКД с наибольшим размером опухоли, область интереса (ОИ) избиралась по центру опухоли без включения ее краев (рис. 1). Далее высчитывался средний ИКД опухоли с фиксированием значения для анализа.

### Сопоставление с гистологической картиной

Препараты простаты окрашивались и фиксировались в формалине. Базис, включая основания семенных пузырьков и апекс, разрезались в сагиттальной плоскости. Остальные части простаты разрезались на секции в простой плоскости перпендикулярно прямой кишке, что соответствует аксиальной плоскости при мпМРТ. Препараты нарезались на секции и окрашивались гематоксилином, эозином. Раковые очаги были оценены патоморфологами, отмечавшими зональную принадлежность и сумму Глисона очагов поражения. Если у пациента было множество очагов поражения, разделенных между собой нераковой тканью, для анализа избирался наиболее доминантный агрессивный очаг. Сумма Глисона каждого очага разделялась на 5 групп риска: низкого (Глисон 3+3, ГГ 1), средне-низкого (Глисон 3+4, ГГ 2), средневысокого (Глисон 4+3, ГГ 3), высокого (Глисон 8, ГГ 4) и очень высокого (Глисон >8, ГГ 5).

Данные патоморфологического исследования соотносились с изображениями мпМРТ в Т2ВИ и ДВИ/ИКД режимах. Для соответствия очаг поражения должен был располагаться в одной области как по данным гистологии, так и по данным мпМРТ. Подсчет значений ИКД доброкачественной ткани осуществлялся в пределах здоровых тканей той же зоны предстательной железы, что и ИКД опухоли (периферической или транзиторной); ОИ отмечалась с ориентированием на гистологические характеристики. Если очаг поражения занимал целую область простаты, то соответствующая ОИ отмечалась в ближайшем участке нераковой ткани, желательнее с той же стороны и обязательно в той же зоне (периферической или транзиторной). ИКД отношения рассчитывался путем деления значения ИКД опухоли на значение ИКД доброкачественной ткани. Для анатомической ориентировки анализировались исключительно Т2ВИ в трех проекциях, а не ОИ на карте ИКД. Специалист при соотнесении очага поражения и расчета ИКД не знал о степени дифференцировки опухоли.

### Статистический анализ

Отмечались демографические данные, такие как возраст, уровень простатического специфического антигена (ПСА), клиническая стадия (сТ), патологическая стадия (рТ), группа риска и характеристики ракового поражения (табл. 1).

До проведения статистического анализа все числовые параметры проверялись на нормальность распределения. Для определения прямой корреляции между ИКД и степенью дифференцировки РПЖ использовался коэффициент корреляции Спирмена. Для расчета отношения ИКД сравнивались средние значения ИКД опухоли и ИКД доброкачественной ткани. Анализ общего уравнения использовался для оценки связи между средними значениями ИКД и группами риска. Разработаны диаграммы размаха для значений ИКД в зависимости от степени дифференцировки по Глисону для всех групп риска (рис. 2).

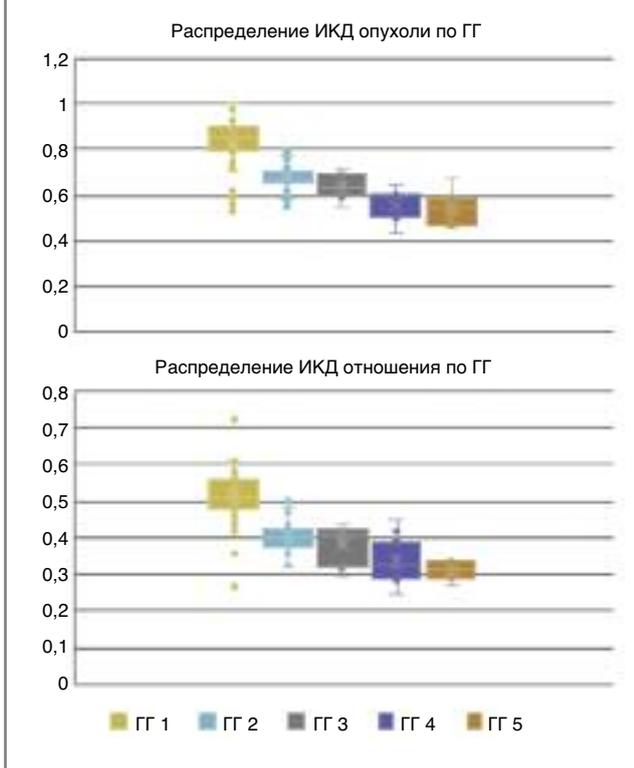
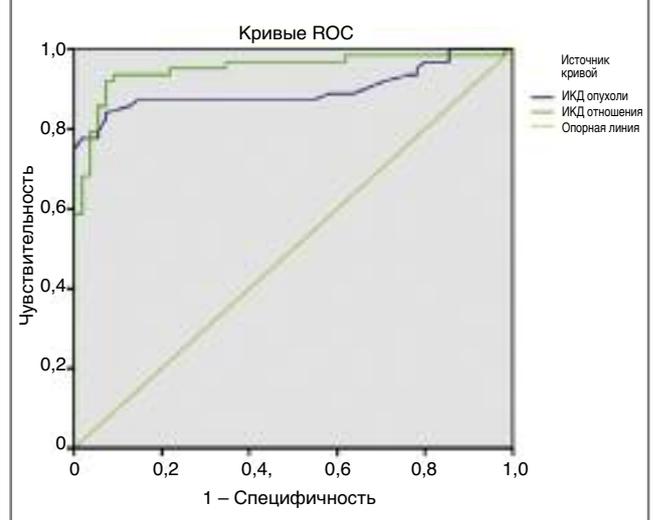
Для оценки возможности ИКД различать Глисон 6 (3+3) от Глисон ≥ 7 рассчитывались ROC-кривые и AUC. Отмечалось значение ИКД с наибольшей AUC. Принято статистически значимым  $p < 0,05$ . Статистический анализ выполнялся на базе программы SPSS.

### Результаты

Ретроспективно отобраны 118 пациентов, средний возраст 64 (44–77) года, средний ПСА 9 (1,09–46), которым выполнено мпМРТ до РПЭ. Демографические данные представлены в табл. 1. Выявлена статистическая значимая связь ( $p < 0,001$ ) между средним значением ИКД опухоли и средним ИКД доброкачественной ткани. Связь между измерениями ИКД и ГГ показала отрицательную корреляцию по Спирмену при изучении значений ИКД опухоли и ИКД отношения соответственно (табл. 3). В целом ИКД отношения показал более выраженную корреляцию по сравнению с ИКД опухоли.

Средние значения обоих показателей ИКД в зависимости от ГГ приведены в табл. 2. Диаграммы размаха средних ИКД в зависимости от ГГ представлены на рис. 2. В ROC-анализе (рис. 3) дискриминации РПЖ Глисон 6 от

Таблица 2. Распределение средних значений ИКД опухоли и ИКД отношения по ГГ			
ГГ	Пациенты (n=118)	ИКД опухоли ( $\times 10^{-6}$ мм <sup>2</sup> /с)	ИКД отношения
ГГ 1	63	850 (530–1003)	0,51 (0,26–0,72)
ГГ 2	28	680 (550–790)	0,4 (0,32–0,5)
ГГ 3	9	640 (550–720)	0,4 (0,295–0,436)
ГГ 4	11	600 (440–650)	0,325 (0,245–0,449)
ГГ 5	7	550 (460–680)	0,31 (0,27–0,34)

**Рис. 2. Диаграммы, демонстрирующие средние значения ИКД опухоли и ИКД отношения по всем послеоперационным ГГ.****Рис. 3. ROC-анализ дискриминации РПЖ Глисон 6 от Глисон  $\geq 7$  с помощью ИКД опухоли и ИКД отношения.****Таблица 3. Корреляция между подсчетами ИКД и финальной суммой Глисона по Спирмену**

ИКД опухоли	ИКД отношения
-0,733	-0,802
Показатели статистически значимы ( $p < 0,05$ )	

Глисон  $\geq 7$  площадь под ROC-кривой (AUC) для ИКД опухоли составила 0,898 (95% доверительный интервал – ДИ 0,835–0,961) и для отношения ИКД – 0,950 (95% ДИ 0,909–0,992). При использовании в качестве критерия определения Глисон 6 (ГГ 1) значения ИКД опухоли  $\geq 0,78$  чувствительность составила 78%, специфичность – 98%. При использовании значения отношения ИКД  $\geq 0,4501$  чувствительность и специфичность составили 92 и 93% соответственно.

## Обсуждение

Мы выявили, что опухолевый очаг, по данным мпМРТ, имеет заметно меньшее значение ИКД по сравнению с не-раковой тканью (ИКД доброкачественной ткани) независимо от зоны расположения. В некоторых исследованиях сообщалось о корреляции между средним ИКД и клеточной плотностью и о значимой разнице в среднем значении ИКД при дифференцировке злокачественной и доброкачественной ткани с диагностической целью [6, 13–17].

В нашем исследовании мы получили значимую отрицательную корреляцию между средним ИКД опухоли и ГГ при итоговом патоморфологическом исследовании. В соответствии с другими исследованиями более низкое значение ИКД опухоли соответствует более высокой степени злокачественности по шкале Глисона. В ретроспективном исследовании T.Hambrock и соавт. [9] получили значимую отрицательную корреляцию между ИКД опухоли и суммой Глисона для опухолей периферической зоны, S.Jung и соавт. [11] получили такие результаты для опухолей транзитной зоны. В нашем исследовании снижение среднего значения ИКД отношения связано с более высокой суммой Глисона. Это продемонстрировало несколько лучшую корреляцию с суммой Глисона по сравнению с ИКД опухоли. Насколько нам известно, только в некоторых исследованиях были получены схожие результаты при подсчете ИКД отношения предстательной железы для лучшей корреляции с суммой Глисона. H.Vargas и соавт. [10] выявили значимую отрицательную корреляцию с суммой Глисона при определении ИКД опухоли и ИКД отношения.

G.Thorner и соавт. [18] также получили высокую дискриминационную силу (AUC=0,90) нормализованного ИКД (эквивалента ИКД отношения) между раком низкого и среднего/высокого риска.

Данные результаты подтверждены A.Lebovici и соавт. [19], которые предположили, что ИКД отношения более предсказателен, чем анализ только ИКД опухоли. Однако исследование включало всего 22 пациента, и для сравнения использовались материалы биопсии предстательной железы. В нашем исследовании, напротив, было включено большее число пациентов. Для сравнения использовались патоморфологические характеристики после РПЭ, которые демонстрируют истинную (послеоперационную) сумму Глисона, ввиду известных ошибок выборки при биопсии предстательной железы [5]. A.Rosenkrantz и соавт. [20], наоборот, не получили разницы для AUC при анализе нормализованного ИКД по сравнению с ИКД опухоли для дифференцировки доброкачественной и злокачественной ткани в периферической зоне. Мы выяснили, что общая AUC для ИКД опухоли составляет 0,898 при разделении опухолей Глисон 6 (3+3) от Глисон  $\geq 7$ . AUC для ИКД отношения составила 0,950 (95% ДИ 0,909–0,992), что соответствует более высокой точности. Возможность дифференцировать опухоли низкого риска от промежуточного/высокого риска важна для оценки клинической ситуации и выбора тактики лечения. При этом D.Langer и соавт. [21] сообщают, что маленькие низкоккачественные опухоли в периферической зоне склонны расти в нормальной простатической ткани в разбросанном порядке и иметь ИКД опухоли, близкий к нормальной ткани, что осложняет дифференцировку Глисон 6 и Глисон 7 (3+4), особенно с маленьким объемом компонента 4.

Измерение ИКД может использоваться для определения агрессивности РПЖ в качестве дополнения к другим клиническим параметрам, таким как кинетика ПСА, плотность ПСА, время удвоения ПСА и клиническая T-стадия при отборе и наблюдении пациентов по протоколу АН. Измерение ИКД может повторяться и сравниваться с течением времени и быть альтернативой повторным био-

псиям. Однако несмотря на значимую разницу между средними значениями ИКД и ГГ, мы наблюдали некоторое перекрытие значений в разных группах.

В течение последних 25 лет мужчинам с повышенным уровнем ПСА или ненормальной картиной при пальцевом ректальном исследовании обычно выполняется трансректальная биопсия под контролем ультразвука. При этом предстательная железа на данный момент является единственным солидным органом, диагностика которого производится «слепыми» биопсиями всего объема. А мпМРТ обеспечивает улучшенную анатомическую визуализацию. Одноцентровые исследования показывают, что выявление клинически значимого РПЖ при только таргетной биопсии под МР-контролем имеет аналогичные или более высокие показатели. В известном исследовании PRECISION [22] в группе пациентов клинически значимый РПЖ по данным таргетной МР-биопсии определялся у 38% пациентов, в то время как в группе пациентов с рутинной ТРУЗ-биопсией только у 26%. В исследовании PRECISION подчеркивается ценность выполнения мпМРТ до биопсии предстательной железы. Стоит отметить, что ограничением нашего исследования был ретроспективный характер без использования данных биопсии предстательной железы. Вопрос использования в урологической практике не только качественных, но и количественных показателей при мпМРТ остается открытым. Тем не менее, по данным Международного сообщества по изучению магнитного резонанса ISMRM (2016 г.), оценка среднего ИКД при разграничении низкой степени злокачественности РПЖ от высокой актуальна.

Стоит отметить, что в предоперационной диагностике РПЖ большое значение имеет мультидисциплинарный подход (урологов, лучевых диагностов, патоморфологов).

## Заключение

Значение ИКД в значительной степени коррелирует с итоговой суммой Глисона. ИКД отношения показал лучшую корреляцию по сравнению с ИКД опухоли, что радикально улучшает точность при дифференцировке опухолей Глисон 6 (3+3) от Глисон  $\geq 7$ . При определении ИКД можно получить важную информацию о гистопатологической агрессивности РПЖ, что на диагностическом этапе при оценке рисков может помочь планировать индивидуальный план лечения пациента.

## Литература/References

- Epstein JI, Allsbrook WC, Amin MB, Egevad LL. The 2005 International Society of Urological Pathology (ISUP) Consensus Conference on Gleason Grading of Prostatic Carcinoma. *Am J Surg Pathol* 2005; 29: 1228–42.
- Ahmed HU, Arya M, Freeman A et al. Do low-grade and low-volume prostate cancers bear the hallmarks of malignancy? *Lancet Oncol* 2012; 13 (11): e509–17.
- Musunuru HB, Yamamoto T, Klotz L et al. Active surveillance for intermediate risk prostate cancer: survival outcomes in the Sunnybrook experience. *J Urol* 2016; 196 (6): 1651–8.
- Epstein JI, Zelefsky MJ, Sjoberg DD et al. A contemporary prostate cancer grading system: a validated alternative to the Gleason score. *Eur Urol* 2016; 69 (3): 428–35.
- Epstein JI, Feng Z, Trock BJ, Pierorazio PM. Upgrading and downgrading of prostate cancer from biopsy to radical prostatectomy: incidence and predictive factors using the modified Gleason grading system and factoring in tertiary grades. *Eur Urol* 2012; 61: 1019–24.
- Oto A, Kayhan A, Jiang Y et al. Prostate cancer: differentiation of central gland cancer from benign prostatic hyperplasia by using diffusion-weighted and dynamic contrast-enhanced MR imaging. *Radiology* 2010; 257: 715–23.
- Litjens GJS, Hambrock T, Hulsbergen-van de Kaa C et al. Interpatient variation in normal peripheral zone apparent diffusion coefficient: effect on the prediction of prostate cancer aggressiveness. *Radiology* 2012; 265: 260–6.
- Verma S, Rajesh A, Morales H et al. Assessment of aggressiveness of prostate cancer: correlation of apparent diffusion coefficient with histologic grade after radical prostatectomy. *AJR Am J Roentgenol* 2011; 196: 374–81.
- Hambrock T, Somford DM, Huisman HJ et al. Relationship between apparent diffusion coefficients at 3.0-T MR imaging and Gleason grade in peripheral zone prostate cancer. *Radiology* 2011; 259: 453–61.
- Vargas HA, Akin O, Faniel T et al. Diffusion-weighted endorectal MR imaging at 3 T for prostate cancer: tumor detection and assessment of aggressiveness. *Radiology* 2011; 259: 775–84.
- Jung S, Donati OF, Vargas HA et al. Transition zone prostate cancer: incremental value of diffusion-weighted endorectal MR imaging in tumor detection and assessment of aggressiveness. *Radiology* 2013; 269: 493–503.
- Barentsz JO, Richenberg J, Clements R et al. ESUR prostate MR guidelines 2012. *Eur Radiol* 2012; 22: 746–57.
- Kim CK, Park BK, Kim B. High-b-value diffusion-weighted imaging at 3 T to detect prostate cancer: comparisons between b values of 1,000 and 2,000 s/mm<sup>2</sup>. *AJR Am J Roentgenol* 2010; 194: W33–37.
- Zelhof B, Pickles M, Liney G et al. Correlation of diffusion-weighted magnetic resonance data with cellularity in prostate cancer. *BJU Int* 2009; 103: 883–88.
- Gibbs P, Liney GP, Pickles MD et al. Correlation of ADC and T2 measurements with cell density in prostate cancer at 3.0 Tesla. *Invest Radiol* 2009; 44: 572–6.
- Simpkin CJ, Morgan VA, Giles SL et al. Relationship between T2 relaxation and apparent diffusion coefficient in malignant and non-malignant prostate regions and the effect of peripheral zone fractional volume. *Br J Radiol* 2013; 86: 20120469.
- Kim JH, Kim JK, Park B-W et al. Apparent diffusion coefficient: prostate cancer versus noncancerous tissue according to anatomical region. *J Magn Reson Imaging* 2008; 28: 1173–9.
- Thormer G, Otto J, Horn L-C et al. Non-invasive estimation of prostate cancer aggressiveness using diffusion-weighted MRI and 3D proton MR spectroscopy at 3.0 T. *Acta Radiol* 2014 [Epub ahead of print].
- Lebovic A, Sfrange SA, Feier D et al. Evaluation of the normal-to-diseased apparent diffusion coefficient ratio as an indicator of prostate cancer aggressiveness. *BMC Med Imaging* 2014; 14: 15.
- Rosenkrantz AB, Kopec M, Kong X et al. Prostate cancer vs. postbiopsy hemorrhage: diagnosis with T2- and diffusion-weighted imaging. *J Magn Reson Imaging* 2010; 31: 1387–94.
- Langer DL, van der Kwast TH, Evans AJ et al. Intermixed normal tissue within prostate cancer: effect on MR imaging measurements of apparent diffusion coefficient and T2-sparse versus dense cancers. *Radiology* 2008; 249: 900–8.
- Merret C et al. Magnet before the Needle: Commentary on MRI-Targeted or Standard Biopsy for Prostate-Cancer Diagnosis (PRECISION Trial). *Urology* 2018.

## СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

**Гончарук Дмитрий Александрович** – аспирант, ст. лаборант каф. урологии и хирургической андрологии ФГБОУ ДПО РМАНПО. E-mail: gonch.urology@yandex.ru  
**Велиев Евгений Ибадович** – д-р мед. наук, проф. каф. урологии и хирургической андрологии ФГБОУ ДПО РМАНПО, зав. 14-м урологическим отд-нием ГРУЗ «ГКБ им. С.П.Боткина»  
**Соколов Егор Андреевич** – ассистент каф. урологии и хирургической андрологии ФГБОУ ДПО РМАНПО, врач-уролог 14-го урологического отд-ния ГБУЗ «ГКБ им. С.П.Боткина»  
**Шабунин Иван Викторович** – зав. отд-нием лучевой диагностики, врач-рентгенолог лечебно-диагностического центра «Патеро-клиник»  
**Паклина Оксана Владимировна** – зав. патологоанатомическим отд-нием ГБУЗ «ГКБ им. С.П.Боткина»  
**Сетдикова Галия Равильевна** – врач-патологоанатом ГБУЗ «ГКБ им. С.П.Боткина»

DOI: 10.26442/2075-1753\_2018.7.20-25

# Эффективность применения левофлоксацина (Элефлокса) в комплексной терапии больных хроническим бактериальным простатитом

Е.С.Дендеберов✉

ООО «Клиника семейной медицины «Андромед»». 117449, Россия, Москва, ул. Винокурова, д. 2

✉ andromed03@mail.ru

**Цель исследования** – оценить клиническую эффективность ступенчатой и пероральной терапии левофлоксацином в составе комплексной терапии больных бактериальным простатитом с коморбидной патологией желудочно-кишечного тракта. Дизайн исследования – простое открытое сравнительное ретроспективное нерандомизированное исследование.

**Материал и методы.** В исследование включены 116 человек с хроническим бактериальным простатитом, наблюдавшиеся в клинике «Андромед» с 2014 по 2017 г. С целью количественной оценки симптомов в ходе обследования и определения эффективности проводимого лечения использовалась анкета «Индекс симптомов хронического простатита», разработанная Национальным институтом здоровья США. Безопасность оценивалась на основании зафиксированных нежелательных явлений. Все пациенты получали левофлоксацин в течение 28 дней терапии: группа со ступенчатой терапией получала левофлоксацин 500 мг/сут внутривенно в течение 10–12 дней с последующим переходом на пероральную форму препарата по 500 мг/сут, а другая группа получала левофлоксацин по 500 мг/сут перорально в течение 28 дней. Обе группы получали дополнительную терапию, а также физиопроцедуры согласно методическим рекомендациям. Все участники исследования были обследованы через месяц после окончания антибиотикотерапии.

**Результаты.** Достоверных различий на основании клинического обследования обеих групп не выявлено. Курс терапии левофлоксацином позволил добиться эрадикации возбудителя у 82% пациентов в группе, получавшей ступенчатую терапию, и у 81% получавших пероральную терапию левофлоксацином в течение 28 дней. Ни в одном случае не отмечено значимых побочных реакций при проведении ступенчатой и пероральной терапии левофлоксацином.

**Заключение.** Левофлоксацин эффективен у больных с хроническим бактериальным простатитом. У больных с коморбидной патологией желудочно-кишечного тракта целесообразно использовать ступенчатую терапию.

**Ключевые слова:** хронический бактериальный простатит, левофлоксацин, ступенчатая терапия, Элефлокс.

**Для цитирования:** Дендеберов Е.С. Эффективность применения левофлоксацина (Элефлокса) в комплексной терапии больных хроническим бактериальным простатитом. Consilium Medicum. 2018; 20 (7): 20–25. DOI: 10.26442/2075-1753\_2018.7.20-25

## Original article

### Effectiveness of levofloxacin (Eleflox) use in combined therapy for patients with chronic bacterial prostatitis

E.S.Dendeberov✉

Family Medicine Clinic "Andromed". 117449, Russian Federation, Moscow, ul. Vinokurova, d. 2

✉ andromed03@mail.ru

#### Abstract

**Objective** – to evaluate clinical effectiveness of step-down and peroral therapy with levofloxacin in combined therapy for patients with bacterial prostatitis and comorbid gastrointestinal pathology. Study design – a simple open comparative retrospective non-randomized study.

**Materials and methods.** The study included 116 patients with chronic bacterial prostatitis who attended “Andromed” clinic in the period from 2014 to 2017 years. For quantitative symptoms evaluation in assessment and for treatment effectiveness evaluation a questionnaire “Chronic prostatitis symptoms index” developed by National Institute of Health, USA was used. Safety was assessed on the basis of fixed adverse events. All patients received levofloxacin for 28 days: patients in step-down therapy group received levofloxacin 500 mg/d intravenously for 10–12 days with subsequent transition to peroral administration of 500 mg/d, Another group received levofloxacin 500 mg/d in peroral therapy for 28 days. Patients in both groups received adjunctive therapy and physiotherapy in accordance with existing guidelines. All study participants were examined a month after antibiotic therapy was finished.

**Results.** According to clinical examination results no significant differences between two groups were found. Levofloxacin course resulted in pathogen eradication in 82% patients in step-down therapy group and in 81% patients in peroral therapy group where patients received levofloxacin for 28 days. In none of the cases significant adverse events were observed in step-down and peroral therapy with levofloxacin.

**Conclusion.** Levofloxacin is effective in patients with chronic bacterial prostatitis. It is reasonable to use step-down therapy in patients with comorbid gastrointestinal pathology.

**Key words:** chronic bacterial prostatitis, levofloxacin, step-down therapy, Eleflox.

**For citation:** Dendeberov E.S. Effectiveness of levofloxacin (Eleflox) use in combined therapy for patients with chronic bacterial prostatitis. Consilium Medicum. 2018; 20 (7): 20–25. DOI: 10.26442/2075-1753\_2018.7.20-25

Хронический простатит (ХП) признан одним из наиболее распространенных заболеваний мочеполовой системы: по данным разных авторов, ХП страдают от 30 до 58% мужчин, средний возраст которых составляет 35 лет (О.Л.Тиктинский, 1984, В.В.Михайличенко, 1990, П.Л.Щеплев, 2004). Доля хронического бактериального простатита (ХБП) составляет 5–15%, причем основную группу пациентов представляют мужчины репродуктивного и соци-

ально активного возраста [1, 2]. Частота заболевания простатитом с возрастом увеличивается: существует точка зрения, что после 30 лет от этого заболевания страдают 30% мужчин, после 40 лет – 40%, после 50 лет – 50% [3–9].

ХП – полиэтиологическое заболевание, причина которого в подавляющем большинстве случаев – бактериальная инфекция, проникновение которой в предстательную железу (ПЖ) происходит из-за особенностей анатомического

строения и расположения ПЖ в малом тазу. Наиболее распространенными этиологическими факторами признаны грамотрицательные бактерии семейства *Enterobacteriaceae* – *Escherichia coli* (65–80% случаев инфекций), различные виды *Serratia*, *Klebsiella*, *Proteus*, *Enterobacter*, *Acinetobacter* (10–15%). На долю *Enterococcus faecalis* приходится от 5 до 10% инфекций ПЖ, причем значимость этого патогена в качестве возбудителя бактериального простатита набирает обороты [10–12].

В мировой литературе также приводятся данные о возрастающей роли в этиологии ХБП грамположительной кокковой флоры. По данным китайских исследователей, положительная флора в простатическом секрете выявлена в 59% случаев. Среди внутриклеточных возбудителей преобладали *U. urealyticum* (19%), *M. hominis* (25%), *C. trachomatis* (11%) [14].

Для развития заболевания необходимо наличие одного или нескольких предрасполагающих факторов:

- малоподвижный образ жизни;
- частые переохлаждения;
- нарушение дренажной функции органа;
- венозное полнокровие органов в малом тазу;
- нарушение иннервации и кровоснабжения в простате;
- снижение иммунитета мужчины в целом;
- нарушения лимфообращения в органах малого таза;
- длительная персистенция разного вида бактерий в органах мочеполовой системы;
- длительное половое воздержание.

Для верификации диагноза следует использовать классификацию Национального института здравоохранения США (НИН, 1995), в соответствии с которой выделяют четыре категории простатита:

- Категория I: острый простатит – острая инфекция ПЖ.
- Категория II: ХБП – хроническая инфекция ПЖ, характеризующаяся рецидивирующей инфекцией мочевых путей.
- Категория III: ХП/синдром хронической тазовой боли – симптомы дискомфорта или боли в области таза в течение по меньшей мере 3 месяцев в отсутствие уропатогенных бактерий, выявляемых стандартными культуральными методами.
- Категория IIIA: воспалительный синдром хронической боли в тазу (абактериальный простатит).
- Категория IIIB: невоспалительный синдром хронической боли в тазу (простодиния).
- Категория IV: бессимптомный простатит, обнаруженный у обследуемых по поводу другого заболевания мужчин в отсутствие симптомов простатита.

Жалобы, характерные для ХБП, присутствуют у 20% мужчин в возрасте от 20 до 60 лет, однако только 2/3 из них обращаются за медицинской помощью (Д.Ю.Пушкаръ, А.С.Сегал, 2004; J.Nickel и соавт., 1999; F.Wagenlehner и соавт., 2009).

Антибактериальная терапия – основной метод лечения ХП. При составлении схемы терапии важно учитывать не только чувствительность возбудителя к препарату, но и его способность проникать внутрь ПЖ и довольно продолжительное время поддерживать терапевтическую концентрацию. Далеко не все существующие антибиотики соответствуют заявленному требованию. В отличие от них левофлоксацин позволяет как концентрационнозависимый, липофильный антибиотик обеспечить транспорт через гемато-простатический барьер в простатический ацинус [15, 16]. В работах G.Drusano и соавт. (2000 г.) было показано, что левофлоксацин в дозировке 500 мг, назначаемый 1 раз в сутки, создает концентрацию в ПЖ, в 2,96 раза превышающую концентрацию в плазме крови. Именно поэтому хинолоны часто применяются для создания высоких концентраций данных препаратов в ПЖ, что особенно важно с точки зрения терапии ХБП [17].

Левофлоксацин обладает большим спектром антибактериальной активности по сравнению с ципрофлоксацином,

а его концентрация в секрете ПЖ в 5,5 раза выше, чем у ципрофлоксацина [18]. Левофлоксацин активен в отношении не только внеклеточных, но и внутриклеточных патогенов: *M. hominis*, *U. urealyticum* [47].

Одна из серьезнейших проблем современной медицины заключается в способности ряда бактерий образовывать биопленки, преодолеть которые могут далеко не все антибиотики. Вопросы эффективности воздействия этой группы препаратов на бактерии были изучены многими авторами (R.Bartoletti, T.Cai, 2014). Известно, что процессы камнеобразования в ПЖ обусловлены жизнедеятельностью основных возбудителей ХБП: *E. coli*, *E. faecalis* и связаны с их способностью к биопленкообразованию (S.Mazolli, 2010). В мировой литературе рассматривается роль внутриклеточных патогенов в качестве возможного возбудителя ХБП: *U. urealyticum* выделена из гистологических образцов ПЖ у пациентов с бесплодием на фоне ХБП II (G.Iranjian и соавт., 2016) методом полимеразной цепной реакции – полиморфизма длин рестрикционных фрагментов.

Не только внеклеточные, но и внутриклеточные микроорганизмы способны к образованию биопленки: под руководством M.Garcia-Castillo (2008 г.) проведено исследование *in vitro*, в результате чего стало очевидно, что *U. urealyticum* и *Ureaplasma parvum* обладают хорошей способностью образовывать биопленки, что снижает эффективность воздействия антибиотиков, затрудняя их проникновение к очагу инфекции (J.Nickel, M.Olson, J.Costerton, 1991).

В дальнейшем J.Nickel и соавт. (1995 г.) показали неэффективность лечения модели ХП некоторыми антибиотиками, в частности норфлоксацином. Авторы еще 20 лет назад сделали предположение, что воздействие норфлоксацина снижается из-за образования биопленок самими бактериями, что следует рассматривать как защитный механизм. Таким образом, при лечении ХП целесообразно использовать препараты, которые воздействуют на бактерии, минуя сформированные биопленки: именно таким образом действуют левофлоксацин и кларитромицин. В частности, левофлоксацин *in vitro* проникает в матрикс биопленки в течение 19 мин [19]. Благодаря хорошей проникающей способности фторхинолоны эффективны в отношении как «молодых», так и «старых» биопленок [20]. Их обнаруживают спустя 1–2 нед после окончания терапии в отличие от аминогликозидов и β-лактамов, способных препятствовать формированию «молодых» биопленок [21].

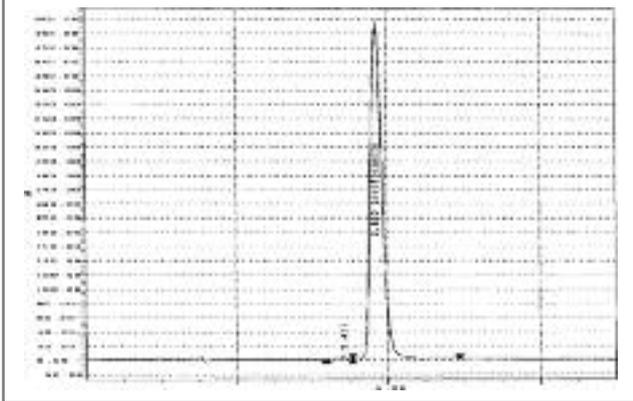
Кроме того, антибиотик должен хорошо накапливаться в тканях ПЖ. Учитывая, что макролиды, в частности кларитромицин, неэффективны в лечении кишечной палочки и энтерококков [22], в исследовании мы остановили выбор на применении схемы терапии с левофлоксацином в лечении пациентов с ХБП.

Хронический воспалительный процесс приводит к снижению оксигенации тканей ПЖ, что изменяет не только показатели эякулята, но также вызывает повреждение структуры клеточной стенки и ДНК эпителиальных клеток ПЖ. Это может быть причиной активации неопластических процессов в ПЖ (W.Nelson и соавт., 2004).

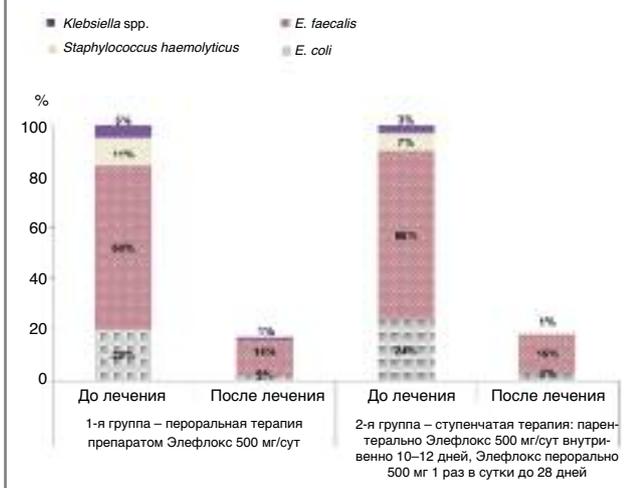
В исследовании M.Paglia (2010 г.) подтверждена эффективность полноценного курса терапии левофлоксацином по стандартной схеме, предусматривающей прием препарата в дозе 500 мг/сут на протяжении 4 нед [23]. Обследование пациентов через 3 и 6 месяцев после лечения показало наилучший клинический эффект вышеуказанной лечебной тактики в сравнении с использованием более высоких дозировок препарата, с менее продолжительным курсом лечения.

Для клинической практики необходимы препараты высокого качества. В исследовании Ю.П.Цюман (2012 г.) по данным сравнительного анализа оригинального и генерического антибиотиков Таваник (Sanofi Aventis Deutschland, Гер-

**Рис. 1.** Наложенные хроматограммы препаратов Таваник и Элефлокс (автомасштабирование по высоте пика левофлоксацина) [24].



**Рис. 2.** Спектр определяемых возбудителей до и после проведения терапии.

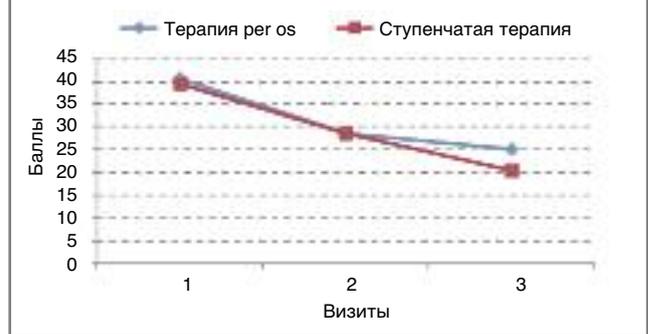


мания), Элефлокс («Сан Фармасьютикал Индастриз Лтд.», Индия) определяли содержание и стабильность активного компонента, а также данные о наличии и видах примесей. Сравнимые препараты не имели значимых отличий в содержании активного компонента [24]. В частности, флаконы препарата Таваник содержали  $99,98 \pm 1,33\%$ , флаконы препарата Элефлокс –  $99,91 \pm 1,35\%$  левофлоксацина от указанного на флаконе должного количества. Все изученные образцы соответствовали требованиям британской, американской и европейской фармакопей по содержанию активной субстанции в лекарственном препарате (рис. 1).

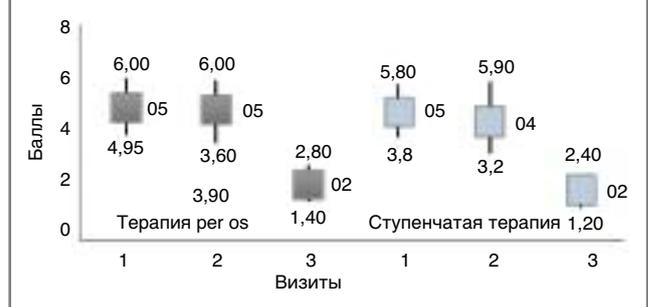
Растворимые примеси в значимых концентрациях не были обнаружены с помощью высокоэффективной жидкостной хроматографии ни в одном из сравниваемых препаратов [24].

Одной из наиболее важных характеристик медикамента признана его биодоступность. В общем виде этот показатель характеризует долю принятого внутрь лекарства, которая попадает в системный кровоток больного. Следует учитывать, что внутривенное введение препарата обеспечивает попадание всей дозы в системный кровоток. У медикаментов, которые принимаются внутрь, биодоступность нередко ниже, что связано с различиями в скорости и степени растворения препарата в пищеварительном тракте и в количестве лекарства, которое достигает системного кровотока после всасывания. Например, всасывание фторхинолонов снижается при одновременном использовании соединений, содержащих двух- и трехвалентные катионы, антацидов, сукральфата. Поэтому левофлоксацин следует применять не позднее чем за 2 ч и не

**Рис. 3.** Итоговые показатели эффективности терапии ХБП по NIH-CPSI.



**Рис. 4.** Динамика показателей оценки качества жизни по NIH-CPSI.



раньше чем через 2 ч после использования перечисленных препаратов.

Использование технологии ступенчатой терапии – перехода с парентерального на пероральный путь введения – позволяет предложить терапию с учетом коморбидности для пациентов с ХБП. Оптимальными антибактериальными препаратами для ступенчатой терапии признаны лекарственные средства, отличающиеся высокой биодоступностью (>80%) и хорошей переносимостью при приеме внутрь, эффективность которых подтверждена в качественных клинических исследованиях. В цитируемом исследовании остановили выбор на препарате Элефлокс не только в связи с подтвержденным качеством препарата, но и с данными, полученными в ходе изучения результатов внутривенного введения левофлоксацина на I этапе терапии пациентов с ХБП. Такая тактика оказалась оправданной для усиления действия левофлоксацина и скорейшего купирования симптомов обострения ХП (E.Armstrong, J.Mikulca, D.Cloutier, C.Bliss, J.Steenbergen, 2016). Эффективность внутривенного введения левофлоксацина была показана и другими авторами (M.Lim и соавт., 2012).

### Материал и методы

В ретроспективное исследование вошли 116 пациентов с ХБП (категория II по NIH) в возрасте от 20 до 65 лет. Всем больным проведено комплексное урологическое обследование, включавшее заполнение шкалы симптомов ХП (National Institutes of Health Chronic Prostatitis Symptom Index, NIH-CPSI), исследование общего анализа мочи и крови, бактериальное исследование эякулята или секрета ПЖ, урофлоуметрию, трансректальное ультразвуковое исследование (УЗИ) ПЖ и УЗИ органов мошонки. Для исключения инфекций, передаваемых половым путем, выполнена ПЦР-диагностика. В исследовательскую группу не вошли пациенты с наличием половых инфекций, а также получавшие антибиотикотерапию других заболеваний в течение 6 мес до начала текущего курса лечения.

Для оценки тяжести симптомов и эффективности терапии использовалась шкала NIH-CPSI.

Участники исследования были разделены на 2 равные группы по 58 человек. В 1-ю группу вошли 81% пациентов возрастной категории 21–55 лет и 19% в возрасте 55–65 лет; во 2-й группе соответствие возрастам составило 77,5 и 22,5%. У всех пациентов еще до начала терапии выполнено бактериологическое исследование, что позволило выявить наличие энтерококка и кишечной палочки.

Участникам 1-й группы назначали левофлоксацин (Элефлокс) в таблетированной форме – по 500 мг перорально в течение 28 дней. Критерием включения во 2-ю группу (ступенчатая терапия) была коморбидная патология желудочно-кишечного тракта (гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, грыжа пищеводного отверстия диафрагмы, хронический гастрит в стадии обострения), в связи с чем пациенты получали антацидные препараты. В этой группе левофлоксацин (Элефлокс) назначали внутривенно капельно по 500 мг/сут в течение 10–12 дней с последующим приемом препарата в таблетированной форме по 500 мг/сут. Общая продолжительность лечения также составила 28 дней.

В комплексную терапию пациентам обеих групп назначали противовоспалительные препараты (свечи с индометацином по 50 мг 2 раза в сутки в течение 10 дней),  $\alpha$ -адреноблокаторы по поводу симптомов нижних мочевых путей (алфузозин 10 мг 1 раз в день) и физиопроцедуры (магнитолазеротерапию согласно методическим рекомендациям). Общеклинический мониторинг проводился в течение всего периода лечения пациентов. Контрольное трансректальное УЗИ ПЖ и бактериологическое исследование эякулята или секрета ПЖ проводили через 3–5 нед после курса консервативной терапии (рис. 2). Пациентов, прервавших курс терапии, не было.

В ходе первичного анализа эффективности была проведена оценка среднего изменения итогового показателя по

шкале NIH-CPSI, безопасность лечения оценивали по частоте нежелательных явлений. Анализ безопасности проводился с учетом всех больных, которые приняли хотя бы одну дозу левофлоксацина (Элефлокс) 500 мг.

### Результаты

В анализ эффективности и безопасности лечения были включены 116 пациентов, средний возраст которых составил  $43,4 \pm 2,7$  года; давность основного заболевания – от 3 до 15 лет, в среднем  $2,7 \pm 3,5$  года. Рецидивы отмечались с периодичностью от одного в 1–2 года до 2–3 раз в год.

Среднее значение итогового показателя по NIH-CPSI изменялось в ходе исследования: на 1-м визите составляло  $39,5 \pm 1,5$  балла, к 3-му визиту снизилось до  $20,3 \pm 1,2$  балла во 2-й группе, в 1-й группе снижение наблюдали с  $40,5 \pm 1,2$  до  $25,1 \pm 1,5$  балла соответственно указанным срокам визита (рис. 3).

Среднее изменение показателя по NIH-CPSI в обеих группах относительно исходного уровня составило  $17,1 \pm 2,5$  балла и было статистически значимым ( $p < 0,001$ ). Среднее значение индекса качества жизни по NIH-CPSI снижалось в ходе исследования в обеих группах, что свидетельствует о положительной динамике качества жизни пациентов. Так, на 1-м визите среднее значение индекса было  $4,95 \pm 1,05$  балла, к 3-му визиту оно снизилось до  $2,1 \pm 0,7$  балла ( $p < 0,001$ ); рис. 4.

Оценку результатов лечения проводили на основании жалоб пациентов до и после терапии, данных объективного и локального обследования. В обеих группах у абсолютного большинства пациентов уже через 5–7 дней от начала комплексной терапии отмечались улучшение общего состояния, снижение выраженности симптоматики. Проведение дальнейшей терапии с применением левофлоксацина (Элефлокс) в таблетированной форме и парентерально

Динамика показателей в группах стандартной и ступенчатой терапии				
	2-я группа со ступенчатой терапией (n=58)		1-я группа с пероральной терапией (n=58)	
	до лечения	через 4 нед терапии	до лечения	через 4 нед терапии
Уменьшение объема ПЖ, %		89,0		84,5
Показатель NIH-CPSI	39,5	20,3	40,5	25,1
Эрадикация патогенов, %		82,8		81,0
Максимальная скорость потока мочи, мл/с	15,5	18,3	15,2	17,5

не выявило существенных различий в обеих клинических группах.

У пациентов 1-й группы наблюдались значительное улучшение общего состояния и исчезновение дизурической симптоматики. При этом уменьшение объема ПЖ и положительная динамика по данным УЗИ выявлены у 49 (84,5%) пациентов, а у 45 (77,6%) зафиксирована нормализация количества лейкоцитов в секрете ПЖ и эякуляте. По данным урофлоуметрии наблюдалось увеличение максимальной объемной скорости потока мочи в среднем с 15,2 до 17,5 мл/с. Средний балл по шкале NIH-CPSI снизился с 40,5 до 25,1. При контрольном бактериологическом исследовании эрадикация возбудителей отмечалась у 47 (81%) пациентов. Комплексная терапия в целом хорошо переносилась пациентами. Однако у 4 (6,9%) пациентов выявлены кратковременные побочные эффекты со стороны желудочно-кишечного тракта (периодически возникающая тошнота и расстройство стула, которые не требовали прекращения терапии и прошли самостоятельно после прекращения курса лечения).

У пациентов 2-й группы также отмечали существенное улучшение общего состояния. По данным УЗИ у 52 (89%) пациентов уменьшился объем ПЖ и нормализовалась ее структура. Средний балл по шкале NIH-CPSI снизился с 39,5 до 20,3. Максимальная объемная скорость потока мочи по данным урофлоуметрии увеличилась с 15,5 до 18,3 мл/с. При контрольном бактериологическом обследовании 58 больных, получавших левофлоксацин парентерально на I этапе, эрадикации возбудителей удалось добиться у 48 (82,8%) больных. Побочные эффекты отмечены в 2 (3,5%) случаях. Таким образом, достоверных различий на основании клинического обследования обеих групп не выявлено (см. таблицу).

## Обсуждение

Основными микроорганизмами, вызывающими бактериальный простатит, признаны грамотрицательные энтеробактерии, а среди грамположительных – *Enterococcus* и другие патогены [26, 27]. В этиологии ХП в 80–90% случаях преобладают *E. faecalis* и *E. coli*, при этом именно на долю *E. faecalis* приходится до 60–70%, по данным исследования бактериального спектра простатитов в амбулаторной практике в Южной Корее (Y.Choi, 2013) [28]. Исследования, опубликованные в течение последних 10 лет, показали увеличение доли грамположительных микроорганизмов среди возбудителей простатита с 23–40 до 81,5–85% [29].

Эффективно проникать через простатический барьер могут главным образом липотропные препараты, не образующие труднорастворимых комплексов с белками плазмы, а также имеющие высокую константу диссоциации. Трудно сочетать в одном и том же препарате комплекс названных качеств (И.Ф.Юнда, Д.В.Кан, 1984; Т.Аagaard, Р.Мadsen, 1991). Одной из причин недостаточной эффективности лекарственных средств в лечении ХБП названо существенное различие рН плазмы и секрета ПЖ, проявляющееся нарастанием местного ацидоза при прогрессировании воспалительных изменений в железе. Именно поэтому для повышения эффективности антибактериальных препаратов чрезвычайно важно обеспечить проницаемость клеточных мембран между тканью ПЖ и кровяным

руслем, гарантирующую поступление лекарственного вещества в нужной концентрации в паренхиму и секрет ПЖ.

Среди антибиотиков широкого спектра действия указанным требованиям в полной мере соответствуют фторхинолоны. Один из представителей этой группы – левофлоксацин – обладает благоприятным фармакокинетическим профилем, включая преимущественную аккумуляцию в ткани ПЖ и простатической жидкости [9] и высокую экскрецию с мочой [15]. Фармакокинетика левофлоксацина позволяет считать его предпочтительным для лечения бактериального простатита по сравнению с другими представителями класса фторхинолонов.

## Заключение

Учитывая, что левофлоксацин наиболее эффективен в отношении *E. faecalis* по сравнению с ципрофлоксацином, его назначение часто бывает более оправданным при обострении ХБП.

Полученные в исследовании данные позволили сделать заключение о преимуществе ступенчатой схемы терапии у пациентов, имеющих коморбидную патологию желудочно-кишечного тракта и принимающих антацидные препараты: это подтверждено отсутствием побочных эффектов на фоне ступенчатой терапии, более выраженной динамикой уменьшения объема ПЖ и весомым снижением значений показателей NIH-CPSI по сравнению с группой, получавшей только пероральную терапию левофлоксацином. Следует отметить, что снижение показателей по шкале NIH в группе, получавшей ступенчатую терапию, оказалось более выражено, чем в группе, получавшей стандартную антибиотикотерапию: соответственно, 19,2 балла vs 15,0 балла.

В целом применение левофлоксацина благодаря обширному спектру действия, высокому накоплению в тканях ПЖ, способности препарата проникать через биопленки бактерий позволяет рекомендовать его при лечении ХБП.

Левофлоксацин (Элефлокс) можно применять в виде таблетированной формы или раствора для парентерального введения. Хорошая переносимость позволяет применять его в течение 28 дней. Суточная дозировка левофлоксацина обеспечивается однократным приемом таблетированной формы или использованием официальной формы раствора левофлоксацина для парентерального введения. Это создает неоспоримое преимущество перед другими антибактериальными препаратами.

## Литература/References

1. Практическая урология. Под ред. П.В.Глыбочко, Ю.Г.Аляева. М.: Медфорум, 2012. / *Prakticheskaja urologija. Pod red. P.V.Glybochko, Ju.G.Aliaeva. M.: Medforum, 2012. [in Russian]*
2. Аполихин О.И., Абдуллин И.И., Сивков А.В. и др. Хронический простатит. Плениум правления Российского общества урологов. Материалы. М., 2004; с. 5–12. / *Apolikhin O.I., Abdullin I.I., Sivkov A.V. i dr. Khronicheskii prostatit. Plenum pravleniia Rossiiskogo obshchestva urologov. Materialy. M., 2004; s. 5–12. [in Russian]*
3. Деревянко И.И. Бактериальный простатит: этиология, клиника, лечение. *Consilium Medicum. 2004; 6 (7): 497–9. / Derevianko I.I. Bakterial'nyi prostatit: etiologija, klinika, lechenie. Consilium Medicum. 2004; 6 (7): 497–9. [in Russian]*
4. Лопаткин Н.А., Сивков А.В., Аполихин О.И. и др. Хронический простатит. Монография на CD-ROM. М.: НИИ урологии МЗ РФ, 2004. / *Lopatkin N.A., Sivkov A.V., Apolikhin O.I. i dr. Khronicheskii prostatit. Monografiia na CD-ROM. M.: NII urologii MZ RF, 2004. [in Russian]*

5. Пушкарь Д.Ю., Сегал А.С. Хронический абактериальный простатит: современное понимание проблемы. *Consilium Medicum*. 2003; 7: 401–4. / Pushkar' D.Ju., Segal A.S. Khronicheskii abakterial'nyi prostatit: sovremennoe ponimanie problemy. *Consilium Medicum*. 2003; 7: 401–4. [in Russian]
6. Трухан Д.И., Филимонов С.Н., Тарасова Л.В. Клиника, диагностика и лечение основных заболеваний почек и мочевых путей. Учебное пособие. Новокузнецк: Полиграфист, 2014. / Trukhan D.I., Filimonov S.N., Tarasova L.V. Klinika, diagnostika i lechenie osnovnykh zabolevaniy pochek i mochevykh putei. Uchebnoe posobie. Novokuznetsk: Poligrafist, 2014. [in Russian]
7. Щеплев П.А., Кузнецкий Ю.Я. Хронический простатит/синдром хронической тазовой боли. Андрология и генитальная хирургия. 2004; 1–2: 23–30. / Shcheplev P.A., Kuznetskii Ju.Ia. Khronicheskii prostatit/sindrom khronicheskoi tazovoi boli. *Andrologia i genital'naiia khirurgiia*. 2004; 1–2: 23–30. [in Russian]
8. 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.: Prakticheskaiia meditsina, 2011. [in Russian]
9. Пушкарь Д.Ю., Раснер П.И. Простатит. Рус. мед. журн. 2013; 18: 14. / Pushkar' D.Ju., Rasner P.I. Prostatit. *Rus. med. zhurn.* 2013; 18: 14. [in Russian]
10. Skerk V, Roglic S, Cajic V et al. Comparison of clinical symptoms scored according to the National Institutes of Health chronic prostatitis symptoms index and assessment of antimicrobial treatment in patients with chronic prostatitis syndrome. *J Chermother* 2009; 21 (2): 181–7.
11. Irajian G, Sharifi M, Mirkalantari S et al. Molecular Detection of *Ureaplasma urealyticum* from Prostate Tissues using PCR-RFLP, Tehran, Iran. *Iran J Pathol* 2016; 11 (2): 138–43.
12. Skerk V, Cajic V, Markovinovic L et al. Etiology of chronic prostatitis syndrome in patients treated at the university hospital for infectious diseases "Dr. Fran Mihaljević" from 2003 to 2005. *Coll Antropol* 2006; 2: 145–9.
13. Choi YS, Kim KS, Choi SW et al. Microbiological etiology of bacterial prostatitis in general hospital and primary care clinic in Korea. *Prostate Int* 2013; 1 (3): 133–8.
14. Hai-Ping Lin, Huo-Xiang Lu. Analysis of detection and antimicrobial resistance of pathogens in prostatic secretion from 1186 infertile men with chronic prostatitis. *Nat J Androl* 2007; 13 (7): 628–31.
15. Мацеи Т. Индивидуализация применения антибиотиков в отделениях реанимации и интенсивной терапии. Клиническая лекция. *Клин. микробиология и антимикробная химиотерапия*. 2002; 3 (4): 288–93. / Matsei T. Individualizatsiia primeneniia antibiotikov v otdeleniiax reanimatsii i intensivnoi terapii. *Klinicheskaiia leksiia. Klin. mikrobiologiiia i antimikrobaia khimioterapiia*. 2002; 3 (4): 288–93. [in Russian]
16. Thomas A. Prostatitis. *J Royal Soc Med* 1981; 74.
17. Рациональная фармакотерапия заболеваний кожи и инфекций, передаваемых половым путем. Руководство для врачей. Под ред. А.А.Кубановой, В.И.Кисинной. М.: Литтерра, 2005. / *Ratsional'naia farmakoterapiia zabolevaniy kozhi i infektsii, peredavaemykh polovym putem. Rukovodstvo dlia vrachei. Pod red. A.A.Kubanovoi, V.I.Kisinoi. M.: Litterra*, 2005. [in Russian]
18. Weidner W, Diemer T, Huwe P et al. The role of *Chlamydia trachomatis* in prostatitis. *Int J Antimicrob Agents* 2002; 19 (6): 466–70.
19. Bulitta J, Kinzig-Schippers M, Naber C et al. Limitations in the use of drug cocktails to compare the pharmacokinetics of drugs: ciprofloxacin versus levofloxacin. 40th Interscience Conference on Antimicrobial Agents & Chemotherapy (ICAAC), Toronto, Canada, 17–20 September 2000 (poster no. 506).
20. Mihaescu G, Chifiriu C, Ditu L. *Microbiologie Generala*. University din Bucuresti: Bucuresti, Romane. 2007.
21. Reid G, Habash M, Vachon D et al. Oral fluoroquinolone therapy results in drug absorption on uterine stents and prevention of biofilm formation. *Int J Antimicrob Agents* 2001; 17 (4): 317–9.
22. Abdelhamid AG et al., Cell free preparations of probiotics exerted antibacterial and antibiofilm activities against multidrug resistant *E. coli*, *Saudi Pharm J*. 2018 Jul;26(5):603–7. doi: 10.1016/j.jsps.2018.03.004. Epub 2018 Mar 12.
23. Paglia M, Peterson J, Fisher A et al. Safety and efficacy of levofloxacin 750 mg for 2 weeks or 3 weeks compared with levofloxacin 500 mg for 4 weeks in treating chronic bacterial prostatitis. *Curr Med Res Opin* 2010; 26 (6): 1433–41.
24. Цюман Ю.П. Сравнительный анализ оригинальных и генерических антибиотиков для парентерального применения, используемых в Российской Федерации. Дис. ... канд. биол. наук. 2012. / Tsiuman Ju.P. Sravnitel'nyi analiz original'nykh i genericheskikh antibiotikov dlia parenteral'nogo primeneniia, ispol'zuemykh v Rossiiskoi Federatsii. Dis. ... kand. biol. nauk. 2012. [in Russian]
25. Bjerklund T, Grunberg R, Guibert J et al. The role of antibiotics in the treatment of chronic prostatitis: a consensus statement. *Eur Urol* 1988; 34 (6): 457–66.
26. Naber K, Roscher K, Botto H et al. Oral levofloxacin 500 mg once daily in the treatment of chronic bacterial prostatitis. *Int J Antimicrob Agents* 2008; 32 (2): 145–53.
27. Nickel JC. Chronic prostatitis: an infectious disease? [www.medscape.com/viewarticle/410204\\_1](http://www.medscape.com/viewarticle/410204_1)
28. Choi YS, Kim KS, Choi SW et al. Microbiological etiology of bacterial prostatitis in general hospital and primary care clinic in Korea. *Prostate Int* 2013; 1 (3): 133–8.
29. *Studies on men's health and fertility*. Ed. by A.Agarwal, R.Aitken, J.Alvarez. New York: Human Press, LLC, 2012; p. 564–6.
30. Nickel JC. Prostatitis. *Can Urol Assoc J* 2011; 5 (5): 306–15.
31. Божедомов В.А. Хронический простатит: новая парадигма лечения. *Урология*. 2016; 3 (Прил.): 78–90. / Bozhedomov V.A. Khronicheskii prostatit: novaiia paradigma lecheniia. *Urologiia*. 2016; 3 (Прил.): 78–90. [in Russian]
32. Пушкарь Д.Ю., А.В. Зайцев А.В., Раснер П.И. Оптимизация алгоритма диагностики и лечения хронического бактериального простатита. *РМЖ*. 2008; 16 (17): 1134–8. / Pushkar' D.Ju., A.V. Zaitsev A.V., Rasner P.I. Optimizatsiia algoritma diagnostiki i lecheniia khronicheskogo bakterial'nogo prostatita. *RMZh*. 2008; 16 (17): 1134–8. [in Russian]
33. Аляев Ю.Г., Шпоть Е.В., Султанова Е.А. Применение левофлоксацина (Левфоксина) при хроническом простатите. *РМЖ*. 2011; 19 (16): 1018–23. / Aliaev Ju.G., Shpot' E.V., Sultanova E.A. Primenenie levofloksatsina (Lefoksina) pri khronicheskome prostatite. *RMZh*. 2011; 19 (16): 1018–23. [in Russian]
34. Белоусов Ю.Б., Мухина М.А. Клиническая фармакология левофлоксацина. *РМЖ*. 2002; 23: 1057–62. / Belousov Ju.B., Mukhina M.A. Klinicheskaiia farmakologiiia levofloksaina. *RMZh*. 2002; 23: 1057–62. [in Russian]
35. Drusano GL, Preston SL, Van Guilder M et al. A population pharmacokinetic analysis of the penetration of the prostate by levofloxacin. *Antimicrob Agents Chemother* 2000; 44 (8): 2046–51.
36. Croom KF, Goa KL. Levofloxacin: a review of its use in the treatment of bacterial infections in the United States. *Drugs* 2003; 63 (24): 2769–802.
37. Garcia-Castillo M, Morosini M, Galvez M et al. Differences in biofilm development and antibiotic susceptibility among clinical *Ureaplasma urealyticum* and *Ureaplasma parvum* isolates. *J Antimicrob Chemother* 2008; 62 (5): 1027–30.
38. Heras-Cacas V, Gutierrez-Soto B, Almonte-Fernandez H et al. Antibiotic activity and concentrations in clinical samples from patients with chronic bacterial prostatitis. *Actas Urol Esp* 2017; 41 (10): 631–8.
39. Mellegy E, Torky M. An observational study to monitor the efficacy and tolerability of levofloxacin 500 mg once daily for treatment of chronic bacterial prostatitis in Saudi Arabia. *Urol Ann* 2015; 7 (1): 71–3.
40. Schaeffer AJ, Anderson RU, Krieger JN et al. The assessment and management of male pelvic pain syndrome, including prostatitis. <https://www.scholars.northwestern.edu/en/publications/the-assessment-and-management-of-male-pelvic-pain-syndrome-includ-3>
41. Wagenlehner F, Naber K, Bschleipfer T et al. Prostatitis and Male Pelvic Pain Syndrome Diagnosis and Treatment. *Dtsch Arztebl Int* 2009; 106 (11): 175–83.
42. Nickel J, Downey J, Feliciano A et al. Repetitive prostatic massage therapy for chronic refractory prostatitis: the Philippine experience. *Tech Urol* 1999; 5 (3): 146–51.
43. Nickel J, Downey J, Clark J et al. Antibiotic pharmacokinetics in the inflamed prostate. *J Urol* 1995; 153 (2): 527–9.
44. Nelson WG, De Marzo AM, DeWeese TL, Isaacs WB. The role of inflammation in the pathogenesis of prostate cancer. *J Urol* 2004; 172: 6–11.
45. Vicari L, Castiglione R, Salemi M et al. Effect of levofloxacin treatment on semen hyperviscosity in chronic bacterial prostatitis patients. *Andrologia* 2016; 48 (4): 380–8.
46. Weidner W, Wagenlehner F, Marconi M et al. Acute bacterial prostatitis and chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome: andrological implications. *Andrologia* 2008; 40 (2): 105–12.
47. Инструкция по применению левофлоксацина П№016110/01-051216. / *Instruktsiia po primeneniui levofloksatsina P№016110/01-051216*. [in Russian]
48. Bergman B. On the relevance of gram-positive bacteria in prostatitis. *Infection* 1994; 22 (1): 22.

## СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРЕ

Дендеберов Евгений Станиславович – д-р мед. наук, проф., ООО «КСМ "Андромед"». E-mail: andromed03@mail.ru

# Влияние вариантов реконструкции уретровезикального анастомоза при выполнении радикальной простатэктомии на восстановление функции удержания мочи

Е.Н.Голубцова<sup>1,2</sup>, А.А.Томилов<sup>2</sup>, Е.И.Велиев<sup>1,2</sup>

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

<sup>2</sup>ГБУЗ «Городская клиническая больница им. С.П.Боткина» Департамента здравоохранения города Москвы. 125284, Россия, Москва, 2-й Боткинский пр-д, д. 5

✉ engolubtsova@yandex.ru

Применение радикальной простатэктомии как основного метода хирургического лечения пациентов, страдающих раком предстательной железы, позволило достичь удовлетворительных онкологических результатов. В настоящее время научно-исследовательские работы сфокусированы на оценке функциональных результатов и их улучшении. Все большее значение приобретает вопрос скорейшего восстановления континенции в ранние сроки после операции. Робот-ассистированная радикальная простатэктомия демонстрирует определенные преимущества в сохранении анатомии малого таза и сфинктерного аппарата. На сегодняшний день дискуссионным предметом является использование различных техник реконструкции зоны уретровезикального анастомоза и сохранения сосудисто-нервных пучков. Различают варианты реконструкции передней, задней полуокружности уретровезикального анастомоза и тотальную. В ряде случаев методики дополняют друг друга. Накопление знаний и опыта поможет выбрать оптимальную методику и, возможно, стандартизировать технику операции с целью улучшения функциональных результатов и качества жизни пациентов.

**Ключевые слова:** простатэктомия, уретровезикальный анастомоз, реконструкция.

**Для цитирования:** Голубцова Е.Н., Томилов А.А., Велиев Е.И. Влияние вариантов реконструкции уретровезикального анастомоза при выполнении радикальной простатэктомии на восстановление функции удержания мочи. Consilium Medicum. 2018; 20 (7): 26–29. DOI: 10.26442/2075-1753\_2018.7.26-29

## Review

### Influence of urethrovesical anastomosis reconstruction variants use in radical prostatectomy on urinary continence recovery

Е.Н.Голубцова<sup>1,2</sup>, А.А.Томилов<sup>2</sup>, Е.И.Велиев<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>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;

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

✉ engolubtsova@yandex.ru

#### Abstract

The use of radical prostatectomy as the main surgical treatment method in patients with prostate cancer allowed to achieve satisfying results. At present time scientific research is focused on functional results evaluation and improvement. The question of early continence recovery in the early stages after operation has become increasingly important. Robot-assisted radical prostatectomy demonstrates several advantages in small pelvis anatomy and sphincters preservation. At present the use of various techniques for urethrovesical anastomosis reconstruction and neurovascular tracts preservation is discussed. There are possibilities of front and back semi-circle of urethrovesical anastomosis reconstruction and total reconstruction. In some instances these methods complement one another. Knowledge and experience accumulation will allow to choose the optimal method and probably to standardize the operation technique in order to improve functional results and patients' quality of life.

**Key words:** prostatectomy, urethrovesical anastomosis, reconstruction.

**For citation:** Golubtsova E.N., Tomilov A.A., Veliev E.I. Influence of urethrovesical anastomosis reconstruction variants use in radical prostatectomy on urinary continence recovery. Consilium Medicum. 2018; 20 (7): 26–29. DOI: 10.26442/2075-1753\_2018.7.26-29

Внедрение радикальной простатэктомии (РПЭ) как основного метода хирургического лечения пациентов, страдающих раком предстательной железы (РПЖ), позволило достичь удовлетворительных онкологических результатов. С течением времени расширялись возможности хирургической техники. Наряду с традиционной открытой РПЭ появились лапароскопический, робот-ассистированный доступ. Крупномасштабные многоцентровые рандомизированные исследования показали эквивалентные онкологические исходы [1–3]. В настоящее время научно-исследовательские труды сосредоточены на оценке функциональных результатов и их улучшении путем снижения морбидности и частоты осложнений. Наибольшую озабоченность у пациентов, подвергшихся оперативному лечению, вызывает вос-

становление функции удержания мочи. По итогам наблюдения 1-го года после оперативного лечения робот-ассистированная РПЭ демонстрирует некоторые преимущества в этом отношении. Тем не менее V.Ficarra и соавт. показали, что 16% пациентам требуются прокладки по истечении года после операции. Частота раннего восстановления континенции ниже и широко варьирует [4]. Таким образом, по мере накопления опыта и совершенствования хирургической техники возникает вопрос о динамике восстановления континенции, приобретает значение вопрос скорейшего восстановления удержания мочи. Что особенно важно для социально активного, работающего контингента пациентов.

Интраоперационные факторы прямо или косвенно влияют на сохранность сфинктерного аппарата, сосуди-

Без реконструкции	Реконструкция передней полуокружности	Реконструкция задней полуокружности	Тотальная реконструкция
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Модификация шейки мочевого пузыря</li> <li>• Формирование аутологичного слинга</li> <li>• Реконструкция пубопростатических связок</li> <li>• Сохранение шейки мочевого пузыря</li> <li>• Сохранение ретциевого пространства</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Реконструкция задней пластинки (шов Рocco)</li> <li>• 1-step реконструкция</li> <li>• Двухслойный анастомоз</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ARVUS</li> <li>• AALST</li> <li>• Total</li> <li>• Комбинированная реконструкция</li> </ul>

сто-нервных пучков, мембранозной уретры, что и определяет сроки и качество восстановления континенции в послеоперационном периоде. Следовательно, хирургические приемы (сохранение пубопростатических связок, деликатная диссекция семенных пузырьков, реконструкция шейки мочевого пузыря) направлены на максимальное сохранение анатомо-функциональных характеристик указанных структур. Несомненно, ведущая роль в этом принадлежит опыту хирурга. Робот-ассистированная РПЭ демонстрирует доказанные преимущества в сохранении анатомии малого таза и сфинктерного аппарата. Однако среди оперированных пациентов наблюдаются некоторые различия в сроках и качестве восстановления континенции. Одним из возможных объяснений может служить использование различных техник реконструкции зоны уретровезикального анастомоза (УВА) и сохранения сосудисто-нервных пучков. Таким образом, среди интраоперационных хирургических приемов, позволяющих улучшить восстановление удержания мочи, реконструкция УВА заслуживает отдельного внимания.

Условно можно выделить следующие типы наложения УВА, представленные в табл. 1.

Первоначально реконструкция связочного аппарата передней полуокружности, включающего пубопростатические связки, была описана при выполнении открытой РПЭ. Она предполагала фиксацию связочного аппарата к лонным костям и способствовала более быстрому восстановлению функции удержания мочи [5]. Впоследствии эта техника была модифицирована и использована в робот-ассистированной РПЭ, где также демонстрировала определенные преимущества в скорости восстановления континенции [6].

В продолжении темы реконструкции связочного аппарата в ряде работ была оценена возможность использования аутологичного или синтетического слинга. Методика сочетает в себе модификацию шейки мочевого пузыря и фиксацию уретры посредством аутологичного или синтетического слинга. Это позволяет укрепить позицию уретры и восстановить ее поддержку мышцами тазового дна, способствуя восстановлению континенции. Безусловно, некоторые предметы дискутабельны. Так, помещение синтетических слингов порождает ряд вопросов, сопряженных с имплантатами (в первую очередь – вероятность инфекционно-воспалительных осложнений и эрозии). Стоимость синтетических рассасывающихся, нерассасывающихся и аутологичных слингов сопоставима.

Н.Nguyen и соавт. в своем исследовании оценили результаты восстановления функции удержания мочи у 195 рандомизированных пациентов. Из них у 95 был помещен аутологичный слинг (сформированный из семявыносящих протоков), у 100 – стандартная техника без использования имплантата. Работа продемонстрировала отсутствие выгод использования слинга в отношении раннего восстановления континенции, при этом статистически значимое влияние имел возраст пациента. Похожие результаты показали в своей работе и С.Bahler и соавт. [7]. В противовес этим данным А.Cestari и соавт. доложили о более быстром восстановлении удержания мочи в группе прооперированных, которым был установлен аутологичный слинг. Через 1 мес после операции в группе с использованием слинга 76% пациентов не использовали проклад-

ки, тогда как в группе без слинга этот показатель составил 46% ( $p=0,03$ ) [8]. Полученные результаты говорят о том, что новые хирургические методики помимо теоретического обоснования требуют практической верификации, основанной на результатах крупномасштабных рандомизированных клинических исследований.

Оправданный интерес вызывает хирургическая техника с сохранением ретциевого пространства. Ценность методики состоит в сочетании преимуществ промежностного доступа и позадилонного. Промежностная техника выполнения РПЭ позволяет выполнить более изящное выделение уретры и сохранить дорсальный комплекс посредством сохранения ретциевого пространства. Однако очевидным минусом этого доступа является повреждение мышц тазового дна, что компрометирует восстановление континенции. Напротив, позадилонный доступ позволяет сохранить эндопельвикальную фасцию и тазовую мускулатуру, но вход в ретциево пространство сопряжен с травматизацией передней поверхности мочевого пузыря и предстательной железы. Это обстоятельство неизбежно влечет за собой повреждение нервных волокон, расположенных в этой зоне. Таким образом, соединя достоинства обоих доступов, становится возможным сохранение естественной анатомии зоны хирургического вмешательства. В последнее время пристальное внимание уделяется именно сбережению нормальной анатомии этой области. Обусловлено это тем, что, по мнению ряда исследователей, сохраненная анатомия сосудисто-нервной сети определяет восстановление континенции. Ряд работ показал, что нервные волокна, расположенные по переднелатеральной поверхности простаты (вне сосудисто-нервных пучков, идущих по боковым поверхностям железы), несут определенное значение в механизмах восстановления эректильной функции (ЭФ) и удержания мочи. Часть из них является парасимпатическими, осуществляют вклад в механизмы эрекции. Достоверных доказательств функциональной значимости на сегодняшний день не получено. Такой подход к нервосберегающей технике предполагает высокое вскрытие эндопельвикальной фасции и сохранение переднелатеральных нервных волокон. По результатам ряда исследований восстановление континенции у таких пациентов происходит быстрее. Вместе с тем анатомическое обоснование пока недостаточно. Остается неясным, эти волокна иннервируют строму простаты или проникают в кавернозные тела [9]. А.Costello и соавт. провели иммуногистохимическую оценку нервов, расположенных в перипростатической зоне. Главной целью работы явилась оценка анатомической локализации и типа нервных волокон, что определяет их функциональную значимость. По результатам исследования было обнаружено, что из всех идентифицированных нервных волокон около 27,8% располагались на передней поверхности простаты, между тремя и девятью часами условного циферблата. Распределение парасимпатических волокон в базисе, средней части и апексе составило 4%, 5% и 6,8% соответственно. Симпатические волокна в этой зоне составили около 15%. Авторы приходят к заключению, что по передней поверхности простаты сосредоточена относительно небольшая часть парасимпатических волокон. Однако они присутствуют и вносят свой немаловажный вклад в восстановление механизмов эрекции и удержания мочи. Более того, авторы

Сроки после удаления уретрального катетера	Частота восстановления континенции, %		P
	1-я группа, использование методики ARVUS (n=32)	2-я группа, использование методики Россо (n=34)	
24 ч	21,9	5,9	0,079
2 нед	43,8	11,8	0,005
4 нед	62,5	14,7	<0,001
8 нед	68,8	20,6	0,04
6 мес	75,0	44,1	0,013
12 мес	86,66	61,29	0,04

придерживаются мнения, что прецизионная техника высокого вскрытия эндопельвикальной фасции позволяет минимизировать тракцию и травматическое воздействие на сосудисто-нервные пучки (нейропраксию). Также по передней поверхности простаты расположены симпатические волокна, ответственные главным образом за сосудистые структуры, стромальный компонент [10]. Техника с сохранением ретциева пространства позволяет сохранить важные единицы переднего связочного аппарата, препятствуя возникновению гипермобильности уретры, развитию пролапса и сохраняя должную позицию УВА [11]. Предварительные клинико-патологические исходы сопоставимы в группах с традиционной роботической РПЭ и с сохранением ретциева пространства. Не отмечено статистически значимой разницы в кровопотере и частоте осложнений. Консольное время значительно ниже с сохранением ретциева пространства, что, вероятно, обусловлено уменьшением времени на реконструкцию [12]. При этом частота раннего восстановления удержания мочи значительно выше в группе с сохранением ретциева пространства. Так, A.Galfano и соавт. сообщили об уровне континенции 91% через 1 нед после РПЭ с использованием этой хирургической техники [13]. О подобных результатах сообщают и S.Lim и соавт., через 1 мес после операции 70% пациентов демонстрировали полную континенцию, тогда как в группе без сохранения ретциева пространства – 50% [14]. Таким образом, роботическая РПЭ с сохранением ретциева пространства демонстрирует сравнительно лучшие результаты в восстановлении удержания мочи, анатомически обоснованные. Следует отметить, что методика, предполагающая значительно меньшую травматизацию связочного аппарата зоны УВА, перекликается с идеей реконструкции связочного аппарата передней полуокружности УВА с меньшими техническими сложностями.

Роль реконструкции задней полуокружности УВА остается противоречивой [15, 16]. С.Jeong и соавт. предложили методику 1-стер реконструкции задней полуокружности УВА. По результатам исследования, медиана времени до достижения полной континенции не различалась статистически значимо между группами с применением методики и без таковой (106 и 119 дней соответственно,  $p=0,890$ ). Однако важным было то обстоятельство, что применение техники значимо сократило время до достижения социальной континенции (18 и 30 дней соответственно,  $p=0,024$ ). Таким образом, главным плюсом явилось именно раннее достижение социальной континенции. Следует помнить и избегать избыточного натяжения рабдосфинктера во избежание возникновения промежностной боли в послеоперационном периоде [17]. Основным хирургическим приемом реконструкции задней полуокружности УВА является шов Россо, позволяющий создать динамическую полуциркулярную поддержку уретры.

В настоящее время в литературе появилось много сообщений на тему тотальной реконструкции УВА. V.Student и соавт. предложили вариант реконструкции УВА, кото-

рый обозначили как расширенная реконструкция везикоуретральной поддержки (в англоязычной аббревиатуре – ARVUS). При такой технике волокна мышцы, поднимающей задний проход, фасция Денонвилле, ретротригональный слой, срединная часть дорсального шва используются для формирования дорсальной поддержки УВА. Фасция сухожильного центра (arcus tendineus) к шейке мочевого пузыря выполняет роль передней фиксации и таким образом укрепляет переднюю полуокружность УВА. В проспективное рандомизированное исследование вошли 66 пациентов с локализованным РПЖ, перенесших робот-ассистированную РПЭ. Из них у 32 пациентов использовалась новая методика, у 34 – традиционная техника Россо. Континенция оценивалась через 24 ч после удаления уретрального катетера и через 2, 4, 8 нед, 6 и 12 мес после операции. Также были оценены периоперативные и послеоперационные осложнения, восстановление ЭФ. Результаты частоты удержания мочи представлены в табл. 2.

Результаты восстановления ЭФ согласно опроснику «Международный индекс эректильной функции» через 6 и 12 мес были сопоставимы в 1 и 2-й группах (38,8 и 40,0% через 6 мес, 72,22 и 73,33% через 12 мес). В отношении осложнений – по 2 в каждой группе (3 гематомы, потребовавшие трансфузии, и 1 лимфоцеле, потребовавшее дренирования). Таких осложнений, как промежностная боль, острая задержка мочеиспускания, дефект УВА, отмечено не было ни в одной из групп.

По мнению авторов, использование техники ARVUS вносит следующие положительные моменты:

- создание задней динамической поддержки уретры подобно слинговым механизмам;
- Реконструкция задней мышечно-фасциальной поверхности, что создает точку фиксации для волокон рабдосфинктера (принцип, описанный В.Россо и соавт.);
- задняя реконструкция позволяет избежать натяжения УВА;
- предотвращение пролапса мочевого пузыря;
- уменьшение риска дефектов УВА;
- улучшение гемостаза зоны реконструкции;
- стабилизация передней полуокружности УВА.

Таким образом, во все сроки наблюдения в группе с ARVUS были продемонстрированы лучшие результаты восстановления континенции в сравнении с контрольной группой. По мнению авторов, методика безопасна и относительно несложна в исполнении в центрах роботической хирургии, что позволяет широко применять ее с целью повышения частоты удержания мочи после РПЭ, в том числе и в ранние сроки наблюдения [18].

C.Gratzke и соавт. предложили методику раннего удаления уретрального катетера в сочетании с использованием техники задней мышечно-фасциальной реконструкции УВА по типу AALST (исследование ECaRemA). В настоящее время стандартными сроками удаления уретрального катетера являются 6-е сутки после РПЭ. Авторы проанализировали результаты в двух группах: 1-я группа – удаление

**Таблица 3. Восстановление континенции с использованием техники тотальной реконструкции УВА**

Сроки	Частота континенции, %
Сразу после удаления уретрального катетера	71,8
1-я неделя после РПЭ	77,8
4 нед после РПЭ	89,3
12 нед после РПЭ	94,4
24 нед после РПЭ	98,0

катетера через 2-е суток, техника реконструкции AALST (n=37), 2-я группа – удаление катетера на 6-е сутки, стандартная методика наложения УВА (n=37). Главным предметом интереса в этой работе явилось восстановление естественного мочеиспускания после удаления катетера. Также оценивались частота возможных дефектов УВА, промежностная боль. По результатам наблюдения в обеих группах после удаления уретрального катетера было восстановлено самостоятельное мочеиспускание. Частота острой задержки мочеиспускания составила 11% в 1-й группе, 8% – во 2-й (p=0,7). Пациенты 2-й группы демонстрировали сравнительно выше максимальную скорость мочеиспускания, но меньше объем выделенной порции мочи (21 мл/с vs 10 мл/с, p≤0,001 и 170 мл vs 200 мл, p≤0,001). Таким образом, техника позволяет реализовывать раннее удаление катетера, не компрометируя восстановление естественного мочеиспускания. При этом не отмечено значимого повышения частоты острой задержки мочеиспускания, дефектов УВА, промежностной боли [19].

F.Porriglia и соавт. описали методику тотальной реконструкции УВА, подразумевающую реконструкцию передней и задней полуокружностей. Оценены результаты у 252 пациентов. Частота восстановления континенции представлена в табл. 3.

Мультивариантный анализ показал, что нервосберегающая техника, градация риска D'Amico, лимфодиссекция, объем предстательной железы явились прогностическими факторами сроков раннего восстановления удержания мочи. Техника тотальной реконструкции УВА показала обнадеживающие результаты раннего восстановления континенции. При этом не было повышения частоты осложненных и ухудшения онкологических исходов [20].

Отдельного внимания заслуживает вариант робот-ассистированной РПЭ без дренирования мочевого пузыря уретральным катетером. В качестве дренажа используется цистостома. Методика является дискутабельной. Сторонники дренирования мочевого пузыря цистостомой придерживаются мнения, что УВА в таком случае остается интактной зоной, заживление происходит быстрее. Более того, ряд пациентов более комплаентен к надлобковому дренированию.

Таким образом, в настоящее время существует несколько альтернативных методик наложения УВА при выполнении робот-ассистированной РПЭ. Все они направлены на достижение улучшения функциональных исходов операции, в первую очередь – более быстрого восстановления функции удержания мочи. Заслуживает внимания анатомическое обоснование применяемых техник, направленных на восстановление структурно-функциональных единиц зоны операции. Возможно, наличие доказательств в этой сфере поможет выбрать оптимальную методику и

стандартизировать технику. Для этого необходимо проведение крупномасштабных рандомизированных клинических исследований, чтобы в результате оптимизировать выполнение РПЭ и улучшить качество жизни пациентов.

#### Литература/References

1. Abdollah F, Sood A, Sammon JD et al. Long-term cancer control outcomes in patients with clinically high-risk prostate cancer treated with robot-assisted radical prostatectomy: results from a multi-institutional study of 1100 patients. *Eur Urol* 2015; 68: 497–505.
2. Cooperberg MR, Carroll PR. Trends in management for patients with localized prostate cancer, 1990–2013. *JAMA* 2015; 314: 80–2.
3. Sukumar S, Rogers CG, Trinh QD et al. Oncological outcomes after robot-assisted radical prostatectomy: long-term follow-up in 4803 patients. *BJU Int* 2014; 114: 824–31.
4. 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.
5. Noguchi M, Kakuma T, Suekane S et al. A randomized clinical trial of suspension technique for improving early recovery of urinary continence after radical retropubic prostatectomy. *BJU Int* 2008; 102: 958–63.
6. Patel VR, Coelho RF, Palmer KJ et al. Periurethral suspension stitch during robot-assisted laparoscopic radical prostatectomy: description of the technique and continence outcomes. *Eur Urol* 2009; 56: 472–8.
7. Bahler CD, Sundaram CP, Kella N et al. A parallel randomized clinical trial examining the return of urinary continence after robot-assisted radical prostatectomy with or without a small intestinal submucosa bladder neck sling. *J Urol* 2016; 196: 179–84.
8. Cestari A, Ferrari M, Ghezzi M et al. Retropubic intracorporeal placement of a suburethral autologous sling during robot-assisted radical prostatectomy to improve early urinary continence recovery: preliminary data. *J Endourol* 2015; 29: 1379–85.
9. Walz J, Burnett AL, Costello AJ et al. A critical analysis of the current knowledge of surgical anatomy related to optimization of cancer control and preservation of continence and erection in candidates for radical prostatectomy. *Eur Urol* 2010; 57: 179–92.
10. Costello AJ, Dowdle BW, Namdarian B et al. Immunohistochemical study of the cavernous nerves in the periprostatic region. *Bju Int* 2010; 107: 1210–5.
11. Tewari AK, Ali A, Ghareeb G et al. Improving time to continence after robot-assisted laparoscopic prostatectomy: augmentation of the total anatomic reconstruction technique by adding dynamic detrusor cuff trigonoplasty and suprapubic tube placement. *J Endourol* 2012; 26: 1546–52.
12. Lim SK, Kim KH, Shin TY et al. Current status of robot-assisted laparoscopic radical prostatectomy: how does it compare with other surgical approaches? *Int J Urol* 2013; 20: 271–84.
13. Galfano A, Trapani D, Sozzi F et al. Beyond the learning curve of the retzius-sparing approach for robot-assisted laparoscopic radical prostatectomy: oncologic and functional results of the first 200 patients with ≥1 year of follow-up. *Eur Urol* 2013; 64: 974–80.
14. Lim SK, Kim KH, Shin TY et al. Retzius-sparing robot-assisted laparoscopic radical prostatectomy: combining the best of retropubic and perineal approaches. *BJU Int* 2014; 114 (2): 236–44.
15. Rocco B, Cozzi G, Spinelli MG et al. Posterior musculofascial reconstruction after radical prostatectomy: a systematic review of the literature. *Eur Urol* 2012; 62: 779–90.
16. Ghani KR, Menon M. Posterior reconstruction: weighing the evidence. *Eur Urol* 2012; 62: 791–3.
17. Jeong W, Lee JK, Oh JJ et al. Effects of New 1-Step Posterior Reconstruction Method on Recovery of Continence after Robot-Assisted Laparoscopic Prostatectomy: Results of a Prospective, Single-Blind, Parallel Group, Randomized, Controlled Trial. *Chang. J Urol* 2015; 193 (3): 935–42.
18. Student VJr, Vidlar A, Grepl M et al. Advanced Reconstruction of Vesicourethral Support (ARVUS) during Robot-assisted Radical Prostatectomy: One-year Functional Outcomes in a Two-group Randomised Controlled Trial. *Eur Urol* 2017; 71 (5): 822–30.
19. Gratzke C, Dovey Z, Novara G et al. Early Catheter Removal after Robot-assisted Radical Prostatectomy: Surgical Technique and Outcomes for the Aalst Technique (ECaRemA Study). *Eur Urol* 2016; 69 (5): 917–23.
20. Porriglia F, Bertolo R, Manfredi M et al. Total Anatomical Reconstruction During Robot-assisted Radical Prostatectomy: Implications on Early Recovery of Urinary Continence. *Eur Urol* 2016; 69 (3): 485–95.

#### СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Голубцова Елена Николаевна – ассистент каф. урологии и хирургической андрологии ФГБОУ ДПО РМАНПО, врач-уролог 41-го урологического отделения ГБУЗ «ГКБ им. С.П.Боткина». E-mail: engolubtsova@yandex.ru  
Томилев Андрей Александрович – врач-уролог 56-го урологического отделения ГБУЗ «ГКБ им. С.П.Боткина»  
Велиев Евгений Ибадович – проф. каф. урологии и хирургической андрологии ФГБОУ ДПО РМАНПО, зав. 14-м урологическим отделением ГБУЗ «ГКБ им. С.П.Боткина»

# Сочетанная вирусная инфекция при раке мочевого пузыря

И.В.Косова<sup>✉1,2</sup>, О.Б.Лоран<sup>1</sup>, Л.А.Синякова<sup>1</sup>, Л.В.Гундорова<sup>2</sup>, В.А.Косов<sup>3</sup>, И.Е.Погодина<sup>4</sup>, Д.Н.Колбасов<sup>2</sup>

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

<sup>2</sup>ГБУЗ «Городская клиническая больница им. В.П.Демикова» Департамента здравоохранения г. Москвы. 109263, Россия, Москва, ул. Шкулева, д. 4;

<sup>3</sup>ГУ «Ками республиканский онкологический диспансер». 167904, Россия, Сыктывкар, п. Краснозатонский, Нювчимское ш., д. 46;

<sup>4</sup>БУЗ «Вологодская областная клиническая больница №2». 162602, Россия, Череповец, ул. Данилова, д. 15

✉kosovainga@mail.ru

В настоящее время активно обсуждается роль сочетанной вирусной инфекции в генезе различных онкологических заболеваний, таких как рак молочной железы, шейки матки, орофарингеальной локализации опухолевого процесса.

**Цель исследования** – выявление морфологических, иммуногистохимических особенностей опухоли мочевого пузыря на фоне сочетанной вирусной инфекции.

**Материалы и методы.** В пилотном исследовании проведено обследование и лечение 100 больных (72 мужчин и 28 женщин) в возрасте от 38 до 90 лет (средний возраст 65±10) с диагнозом «рак мочевого пузыря». Дополнительно выполнены молекулярно-генетические, иммуноферментные методы диагностики наличия вирусных инфекций (герпеса – вируса простого герпеса 1 и 2-го типа, цитомегаловируса – ЦМВ), вируса Эпштейна–Барр – ВЭБ, вируса папилломы человека – ВПЧ высокого онкогенного риска), морфологические (оценка лимфоцитарно-плазмочитарного инфильтрата, активности воспаления, цитопатических изменений), иммуногистохимические исследования (CD31, EGFR, Ki67, p63, p53, CD44, Vcl-2).

**Результаты.** Экспрессия EGFR у пациентов с наличием вирусных ДНК в опухолевой ткани коррелировала с наличием ВПЧ в опухоли (R=0,354, p=0,115), уровнем экспрессии p63 (R=0,707, p=0,182), p53 (R=0,499, p=0,025), Ki67 (R=0,747, p=0,05), а также уровнем анти-ВЭБ Ig-VCA (R=0,47, p=0,032). У пациентов с наличием ВЭБ в опухолевой ткани уровень экспрессии ростовых факторов коррелировал с уровнем противовирусных антител к ВЭБ анти-ВЭБ Ig-VCA (R=0,577, p=0,049), наличием койлоцитоза (R=0,368, p=0,24) и внутриядерных включений (R=0,485, p=0,11) как проявлений ВПЧ-инфекции. У пациентов с отсутствием вирусных ДНК имела место незначительная степень цитопатических изменений (2 балла: 10,3% vs 28,6%, p=0,046), тогда как при наличии вирусных ДНК степень этих изменений выше (3 балла: 27,6% vs 9,5% соответственно, p=0,06). Такая же тенденция прослеживается и в случае наличия внутриядерных включений (1 балл: 10,7% vs 28,6%, p=0,046; 2–3 балла: по 17,9% vs 9,5% и 11,9% соответственно). Получены высокие корреляционные связи между пролиферативной активностью и наличием ВПЧ высокого онкогенного риска в опухолевой ткани (R=0,706, p=0,05), койлоцитозом и факторами неоангиогенеза (R=0,576, p=0,008), маркерами пролиферации (R=0,408, p=0,316). Умеренные корреляционные связи были выявлены между наличием внутриядерных включений и ВЭБ в опухолевой ткани (R=0,303, p=0,04), койлоцитозом (R=0,411, p=0,005), очаговой гиперплазией (R=0,459, p=0,001), периваскулярной инфильтрацией (R=0,335, p=0,023). Наличие ЦМВ в опухолевой ткани коррелировало с очаговой гиперплазией в виде фолликулов (R=0,362, p=0,012), койлоцитозом (R=0,32, p=0,028), наличием лейкоцитов (R=0,439, p=0,012) и эозинофилов (R=0,439, p=0,012).

**Заключение.** Признаки сочетанной вирусной инфекции в той или иной степени определяются у пациентов как с наличием, так и отсутствием вирусных ДНК в опухолевой ткани, определенных методом полимеразной цепной реакции. Определяются корреляционные взаимосвязи между морфологическими, молекулярно-генетическими, иммуноферментными показателями наличия вирусной коинфекции у больных раком мочевого пузыря. Повышение пролиферативной активности, экспрессии факторов апоптоза, ростовых факторов у пациентов с наличием вирусных ДНК в опухолевой ткани свидетельствует о неблагоприятном течении опухолевого процесса.

**Ключевые слова:** рак мочевого пузыря, вирус Эпштейна–Барр, цитомегаловирус, вирусы простого герпеса 1 и 2-го типа, вирус папилломы человека высокого онкогенного риска, коинфекция, CD31, Ki67, EGFR, Vcl-2.

**Для цитирования:** Косова И.В., Лоран О.Б., Синякова Л.А. и др. Сочетанная вирусная инфекция при раке мочевого пузыря. Consilium Medicum. 2018; 20 (7): 30–36. DOI: 10.26442/2075-1753\_2018.7.30-36

## Original article

### Comorbid viral infection in patients with bladder cancer

I.V.Kosova<sup>✉1,2</sup>, O.B.Loran<sup>1</sup>, L.A.Sinyakova<sup>1</sup>, L.V.Gundorova<sup>2</sup>, V.A.Kosov<sup>3</sup>, I.E.Pogodina<sup>4</sup>, D.N.Kolbasov<sup>2</sup>

<sup>1</sup>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;

<sup>2</sup>V.P.Demikhov City Clinical Hospital of the Department of Health of Moscow. 109263, Russian Federation, Moscow, ul. Shkuleva, d. 4;

<sup>3</sup>Komi Republican Oncology Center. 167904, Russian Federation, Syktyvkar, p. Krasnozatonskij, Nyuvchimsкое sh., d. 46;

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

✉kosovainga@mail.ru

#### Abstract

The role of combined viral infection in the genesis of various cancers, such as breast cancer, cervical cancer, oropharyngeal localization of the tumor process is being actively discussed.

**The aim** of the study was to identify possible morphological, immunohistochemical features of the bladder tumor against the background of a combined viral infection. 100 patients (72 men and 28 women) aged 38 to 90 years (mean age 65±10) with a diagnosis of bladder cancer were examined and treated. In addition, molecular genetic, serological methods for the diagnosis of viral infections (herpes type 1 and 2, cytomegalovirus – CMV, Epstein–Barr virus – EBV, human papillomavirus – HPV of high oncogenic risk), morphological and immunohistochemical studies were performed. The indicators of proliferative activity, factors of angiogenesis, growth factors depending on the degree of anaplasia and the stage of the process are analyzed.

**Results.** The expression of EGFR in patients with the presence of viral DNA in tumor tissue correlated with the presence of HPV in the tumor (R=0.354, p=0.115), p63 (R=0.707, p=0.182), p53 (R=0.499, p=0.025), Ki67 (R=0.747, p=0.05) and also with the level of anti-EBV Ig-VCA (R=0.47, p=0.032). In patients with the presence of EBV in tumor tissue, expression of growth factors correlated with the level of anti-EBV Ig-VCA (R=0.577, p=0.049), the presence of coilocytosis

( $R=0.368$ ,  $p=0.24$ ) and intranuclear inclusions ( $R=0.485$ ,  $p=0.11$ ) as manifestations of HPV infection. In patients with no viral DNA there is a slight degree of cytopathic changes (2 points: 10.3% vs. 28.6%,  $p=0.046$ ), whereas in the presence of viral DNA the degree of these changes is higher (3 points: 27.6% vs. 9.5% respectively,  $p=0.06$ ). The same situation can be observed in the case of the presence of intra-nuclear inclusions (1 point: 10.7% vs. 28.6%,  $p=0.046$ ; 2–3 points: 17.9% vs 9.5% and 11.9% respectively). High correlation links between proliferative activity and the presence of high oncogenic risk HPV in tumor tissue were obtained ( $R=0.706$ ,  $p=0.05$ ), koilocytosis and factors of angiogenesis ( $R=0.576$ ,  $p=0.008$ ) and markers of proliferation ( $R=0.408$ ,  $p=0.316$ ). Moderate correlations were found between the presence of intracardiac inclusions and the presence of EBV in tumor tissue ( $R=0.303$ ,  $p=0.04$ ), koilocytosis ( $R=0.411$ ,  $p=0.005$ ), focal hyperplasia ( $R=0.459$ ,  $p=0.001$ ), perivascular infiltration ( $R=0.335$ ,  $p=0.023$ ). The presence of CMV in tumor tissue was correlated with focal hyperplasia in the form of follicles ( $R=0.362$ ,  $p=0.012$ ), koilocytosis ( $R=0.32$ ,  $p=0.028$ ), the presence of leukocytes ( $R=0.439$ ,  $p=0.012$ ) and eosinophils ( $R=0.439$ ,  $p=0.012$ ).

**Conclusion.** The signs of a combined viral infection are to be determined both in patients with the presence and absence of viral DNA in the tumor tissue. Correlation interrelations between morphological, molecular genetic, immunoenzyme indicators of presence of virus co-infection in patients with bladder cancer are determined. Increased proliferative activity, expression of apoptosis factors, growth factors in patients with the presence of viral DNA in tumor tissue indicates an unfavorable course of the tumor process.

**Key words:** bladder cancer, Epstein–Barr virus, cytomegalovirus, herpes simplex viruses 1 and 2 type, human papillomavirus of high oncogenic risk, co-infection, CD31, Ki67, EGFR, Bcl-2.

**For citation:** Kosova I.V., Loran O.B., Sinyakova L.A. et al. Comorbid viral infection in patients with bladder cancer. Consilium Medicum. 2018; 20 (7): 30–36. DOI: 10.26442/2075-1753\_2018.7.30-36

## Введение

В основополагающей монографии, посвященной вирусному онкогенезу, «Infections causing human cancer» Н. zur Hausen говорит о том, что около 20% всех видов рака ассоциировано с тем или иным инфекционным агентом [1]. В настоящее время доказана роль вируса папилломы человека (ВПЧ) при плоскоклеточном раке шейки матки и верхних дыхательных путей, раке молочной железы, особенно у пациенток молодого возраста [2–5]. Некоторые авторы указывают на наличие у этой группы пациентов активной сексуальной жизни, заболеваний, передающихся половым путем, орального контакта [5]. Вирус Эпштейна–Барр (ВЭБ) является представителем онкогенных ДНК-содержащих вирусов. Диапазон онкологических заболеваний, ассоциированных с ним, постоянно растет. Доказано участие ВЭБ в развитии лимфомы Беркитта, назофарингеальной карциномы, волосатой лейкоплакии, рака желудка, рака молочной железы [6–10]. Онкомодулирующий эффект цитомегаловируса (ЦМВ) доказан при глиобластоме головного мозга [11]. Что касается вирусного канцерогенеза при раке мочевого пузыря, то в литературе крайне мало публикаций, посвященных этому вопросу [12–18]. При этом данные исследований противоречивы. В настоящее время активно обсуждается роль сочетанной вирусной инфекции в генезе различных онкологических заболеваний, таких как рак молочной железы, шейки матки, орофарингеальной локализации опухолевого процесса [19–24]. Указывается на способность одних вирусов потенцировать действие других, что увеличивает инвазивные свойства опухоли [20–24].

## Материалы и методы

В пилотном исследовании проведено обследование и лечение 100 больных (72 мужчин и 28 женщин) в возрасте от 38 до 90 лет (средний возраст  $65 \pm 10$ ), поступивших в стационар с направительным диагнозом «рак мочевого пузыря». Дополнительно к общепринятым методам обследования при раке мочевого пузыря взяты анализы крови на иммуноглобулин (Ig) G, M к герпесу (вирусу простого герпеса – ВПГ) 1 и 2-го типа, ЦМВ, ВЭБ. Ткань опухоли и моча взяты на полимеразную цепную реакцию (ПЦР) – диагностику наличия вирусов ВПГ 1 и 2-го типа, ВПЧ высокого онкогенного риска, ЦМВ, ВЭБ. Была произведена оценка воспалительной инфильтрации в опухолевой ткани и подлежащей строме у 70 из 100 больных. Полуколичественно – от 0 до 3 баллов (отсутствие, слабая, умеренная и выраженная степень) оценивались следующие признаки:

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

## 2. Активность воспаления:

- а) степень лейкоцитарного инфильтрата (количество полиморфно-ядерных лейкоцитов в 1 поле зрения микроскопа; ув. 40);
- б) степень эозинофильной инфильтрации.

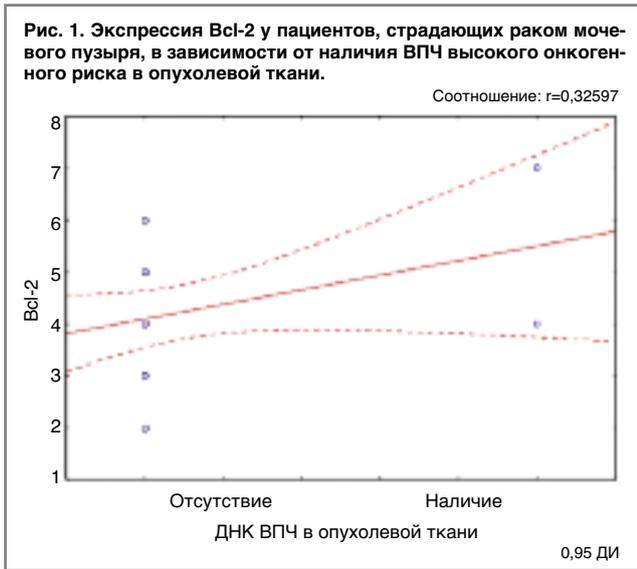
## 3. Цитопатические изменения:

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

Мы провели исследование оценки маркеров пролиферации, ангиогенеза, апоптоза, ростовых факторов и маркеров адгезии у пациентов с наличием вирусных ДНК в опухолевой ткани мочевого пузыря. Материалом для иммуногистохимического исследования послужил биопсийный и операционный материал от 32 пациентов с верифицированной опухолью мочевого пузыря. Из них у 21 больного выявлено наличие вирусных ДНК в опухолевой ткани, в 11 случаях вирусных ДНК выявлено не было. Операционный материал фиксировался в 1% растворе нейтрального формалина и заливался в парафин. Срезы толщиной 5 мкм, окрашенные гематоксилин-эозином, были подвергнуты обзорному морфологическому анализу, при котором стадию рака определяли в соответствии с классификацией TNM, а степень дифференцировки опухолевых клеток оценивали в соответствии с рекомендациями Всемирной организации здравоохранения от 1973 г. Микроскопическое изучение препаратов проводилось с применением бинокулярного микроскопа с фотопроставкой Axio Zeis при 400-кратном увеличении. Иммуногистохимическое исследование проводилось на серийных парафиновых срезах 95 мкм, использовался стрептавидин-биотинный метод. В качестве детекционной системы использовалось 6 маркеров. Определялись следующие показатели:

- маркеры пролиферативной активности Ki67, p63;
- маркеры супрессора опухолевого роста Bcl-2, p53;
- маркер ангиогенеза CD31;
- маркер адгезии CD44;
- ростовый фактор EGFR.

Интенсивность реакций с антигенами, локализованными на мембранах клеток и внутриклеточных мембранах (CD44, CD31, EGFR и Bcl-2), оценивалась полуколичественным способом по балльной шкале от 0 до 3, учитывая выраженность реакции и ее локализацию: 0 – отсутствие реакции; 1 – слабая реакция; 2 – умеренная реакция; 3 – сильная реакция. Результаты реакции с антигенами, имеющими ядерную локализацию (Ki67, p63), оценивались по системе подсчета histochemical score, включающей в себя интенсивность иммуногистохимической окраски по 3-балльной шкале и долю (%) окрашенных клеток и представляющей сумму произведений процентов, отражающих долю клеток с различной интенсивностью окраски на балл, соответствующий интенсивности реакции. Интен-



сивность окраски: 0 – нет окрашивания; 1 – слабое окрашивание; 2 – умеренное окрашивание; 3 – сильное окрашивание.

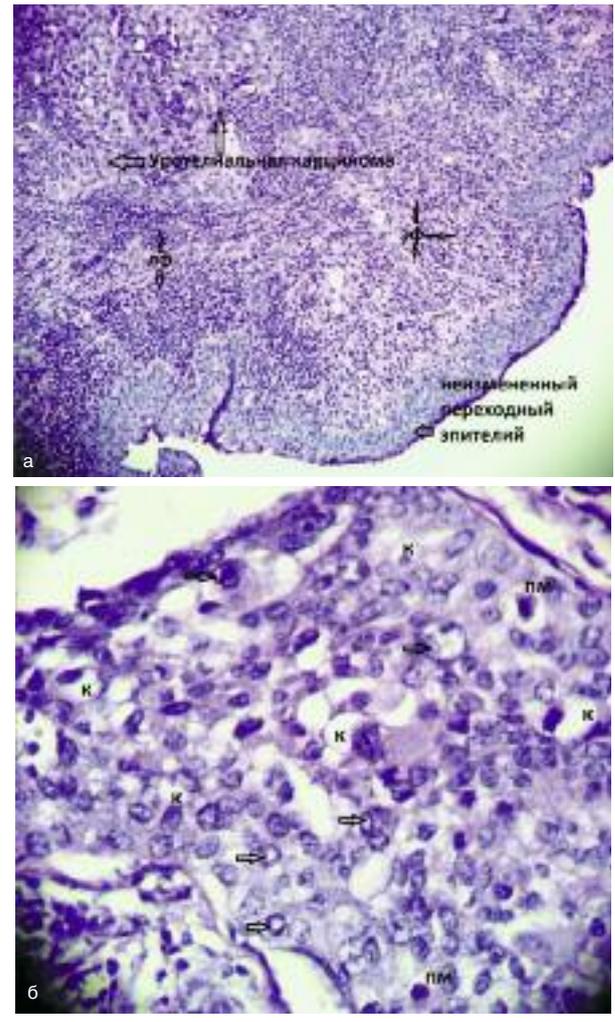
В работе использовались общепринятые методы статистической обработки данных: все числовые показатели проверялись на соответствие нормальному закону распределения с помощью критерия Лиллиефорса, определялись средние значения (M), стандартное отклонение (SD), ошибка среднего (m), 95% доверительный интервал (ДИ), частоты (%). Различия между количественными показателями осуществлялись с помощью t-критерия Стьюдента для независимых выборок или непараметрического U-критерия Манна–Уитни. Различия между частотой признаков находились с помощью критерия  $\chi^2$ -квадрат, точное критерия Фишера для малых выборок, для случаев частоты, равной 0 или 100%, использовался t-критерий Стьюдента для частот с поправкой на концевые точки. Для определения связи между изучаемыми параметрами применяли корреляционный анализ Пирсона (r) или Спирмена (R). Статистически значимыми принимались различия при  $p < 0,05$ .

## Результаты

Стадия процесса соответствовала T1NxM0 у 51 больного, в одном случае имела место папиллома мочевого пузыря, T2NxM0 – у 25 больных, в 23% случаев выявлен местно-распространенный процесс. У 7 пациентов имело место лимфогенное метастазирование. Трансуретральная резекция стенки мочевого пузыря с опухолью выполнена 70 больным, 16 больным – радикальная цистэктомия с формированием гетеротопического резервуара (уретерокутанеостомией в двух случаях и ряде случаев с сигмостомией), 14 пациентам – резекция мочевого пузыря. Опухоль была рецидивная у 24 пациентов. Наличие вирусных ДНК в опухолевой ткани было выявлено у 34 пациентов (21 мужчины и 13 женщин). Инфицирование ткани ВЭБ имело место в 27 случаях, ЦМВ – в 6, у 5 больных – ВПЧ высокого онкогенного риска (16, 39, 45, 52, 59), в 1 случае выявлено наличие ВПГ 1, 2-го типа. ДНК нескольких вирусов (ВПЧ+ВЭБ, ВЭБ+ЦМВ, ЦМВ+ВЭБ+ВПЧ) была выявлена у 4 пациентов. Опухоли являлись низкодифференцированными в 56% случаев.

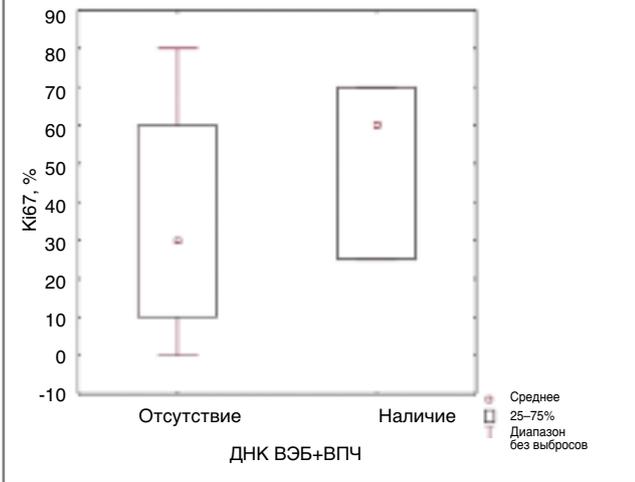
В нашем исследовании ВПЧ высокого онкогенного риска (16, 31, 45, 52, 59, 39-го типа) были выявлены у 8 больных. Пациенты эти были преимущественно «молодого» возраста, только 2 человека в возрасте 75 лет, остальные – от 46 до 66 (средний возраст 54,8 года). У 3 пациентов наличие ВПЧ сочеталось с наличием ВЭБ, в 1 случае – ЦМВ и ВЭБ. Начальная стадия заболевания имела место в 5 слу-

**Рис. 3. Пациент П., 64 года, с ВЭБ+: а – фрагмент уротелиальной карциномы умеренной и низкой степени дифференцировки с выраженным смешанным воспалительным инфильтратом [(лимфоциты (ЛФ) + эозинофилы (ЭФ)] в строме, ув. Plan10/0.25(160/0.17); б – фрагмент уротелиальной карциномы с признаками внутриклеточной инфекции: выраженный койлоцитоз (К), признаки внутриядерных включений (отмечены стрелками). Выраженный клеточный полиморфизм и атипия: патологические митозы (ПМ), ув. Plan40/0.65(160/0.17).**

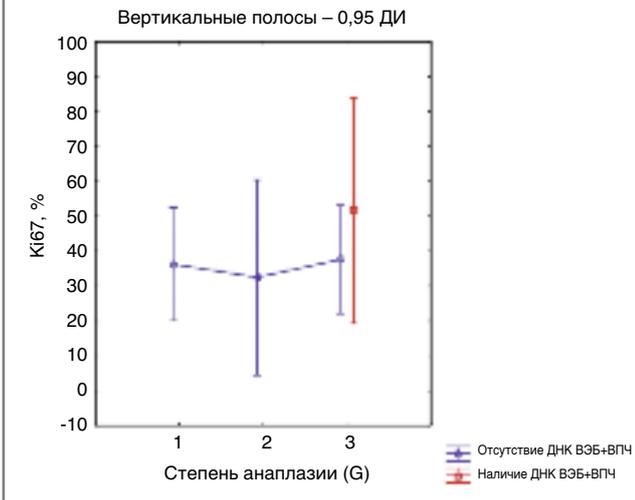


чаях, в остальных – стадия болезни соответствовала T2-T3N0M0. В 1 случае выявлено множественное поражение мочевого пузыря, у 2 больных опухоли были рецидивны-

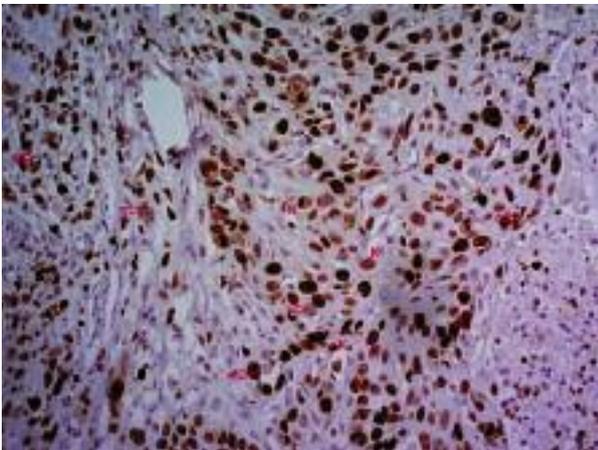
**Рис. 4.** Медиана показателей экспрессии Ki67 у пациентов, страдающих раком мочевого пузыря, с наличием и отсутствием ДНК ВЭБ и ВПЧ высокого онкогенного риска в опухолевой ткани.



**Рис. 5.** Экспрессия Ki67 у пациентов, страдающих раком мочевого пузыря, с наличием и отсутствием ДНК ВЭБ и ВПЧ высокого онкогенного риска в опухолевой ткани в зависимости от степени анаплазии.

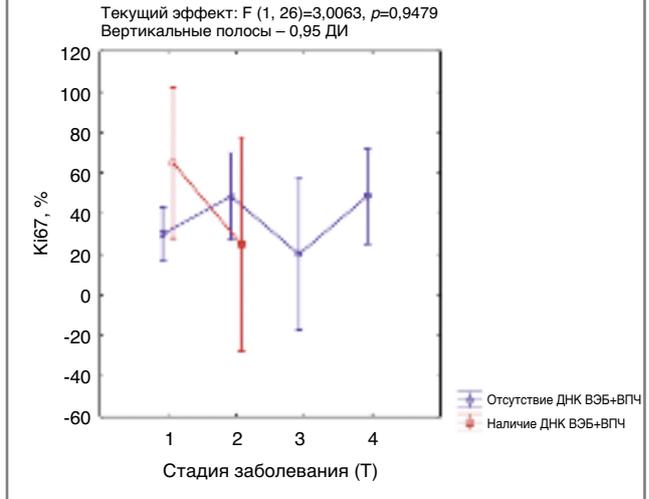


**Рис. 6.** Фрагмент уротелиальной карциномы с признаками низкой степени дифференцировки и высокой пролиферативной активности. Выявленная экспрессия Ki67 (более 80% клеток опухоли имеет интенсивное ядерное окрашивание). Признаки внутриклеточной инфекции: койлоцитоз (К), внутриядерные включения (обозначены стрелками); ув. 400.



ми. Низкодифференцированная опухоль выявлена в 50% случаев, в 1 случае имел место плоскоклеточный ороговевающий вариант рака мочевого пузыря. В соскобе из урет-

**Рис. 7.** Экспрессия Ki67 у пациентов, страдающих раком мочевого пузыря, с наличием и отсутствием ДНК ВЭБ и ВПЧ высокого онкогенного риска в опухолевой ткани в зависимости от степени анаплазии.



ры у 3 мужчин и 2 женщин выявлен такой же тип ВПЧ, как и в опухоли. Наличие ВПЧ высокого онкогенного риска в опухоли коррелировало с выявлением других вирусов в опухоли ( $R=0,32, p=0,001$ ) и имела место обратная корреляция с наличием лимфоцитов ( $R=-0,381, p=0,009$ ). Выделение ВПЧ в соскобе из уретры слабо коррелировало с наличием ВЭБ в опухоли ( $R=0,189, p=0,038$ ) и наличием в ней других вирусов ( $R=0,238, p=0,026$ ), хотя данные статистически достоверны.

У пациентов с наличием вирусных ДНК в опухолевой ткани мы выявили умеренные коррелятивные связи между наличием ВПЧ высокого онкогенного риска в опухолевой ткани и факторами апоптоза Bcl2 ( $R=0,386, p=0,215$ ); рис. 1. Получены статистически достоверные высокие корреляционные связи между пролиферативной активностью и наличием ВПЧ высокого онкогенного риска в опухолевой ткани ( $R=0,706, p=0,05$ ); рис. 2.

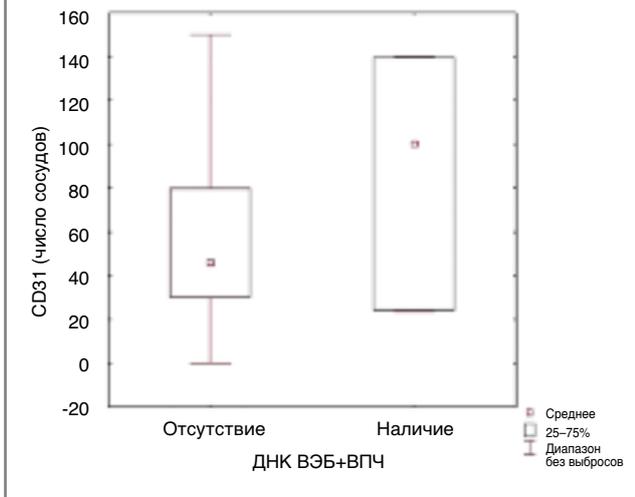
Несмотря на то, что сочетанная инфекция с ВПЧ была выявлена только в 4 случаях, мы проанализировали пролиферативную активность опухоли мочевого пузыря при коинфекции ВПЧ высокого онкогенного риска и ВЭБ. По данным разных авторов, герпес-вирусы могут участвовать в канцерогенезе как кофакторы развития неоплазий различных локализаций [21–24].

Мы приводим данные пациента П. 64 лет (рис. 3, а) с наличием низкодифференцированной мышечно-инвазивной уротелиальной карциномы pT3N1M0 и сочетанной вирусной инфекции: положительным ВЭБ- и ЦМВ-инфекции в ткани опухоли методом ПЦР. Однако при морфологическом исследовании, несмотря на отсутствие ВПЧ в опухолевой ткани, методом ПЦР выявлены признаки как герпес-вирусной инфекции, так и ВПЧ (наличие койлоцитоза и внутриядерных включений). Препараты рассмотрены при разном увеличении.

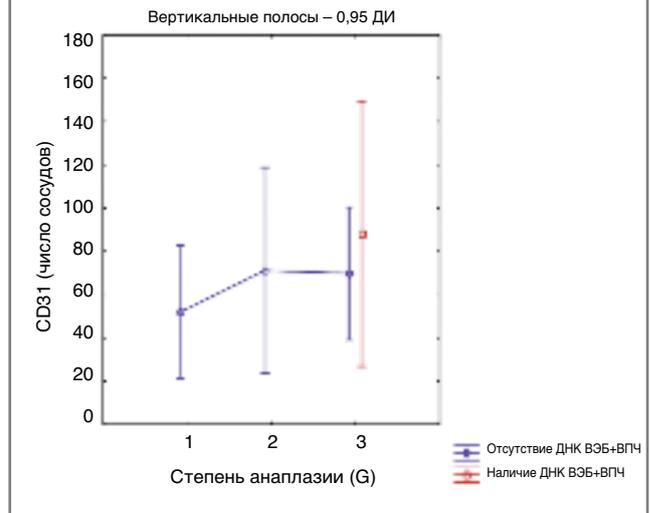
По нашим данным, медиана показателей пролиферативной активности клеток опухоли мочевого пузыря выше при наличии сочетанной вирусной инфекции (рис. 4). Следует отметить, что сочетанная вирусная инфекция имела место у пациентов с низкодифференцированными формами рака мочевого пузыря, при этом экспрессия Ki67 выше опять же у пациентов с наличием именно коинфекции с ВЭБ (рис. 5, 6).

Несмотря на то, что сочетанная инфекция чаще встречалась у пациентов с начальными стадиями заболевания, экспрессия Ki67 была выше у пациентов с мышечно-неинвазивным раком при наличии сочетанной инфекции (рис. 7). На наш взгляд, это может свидетельствовать о появлении

**Рис. 8.** Экспрессия CD31 (общее число сосудов) у пациентов, страдающих раком мочевого пузыря, с наличием и отсутствием ДНК ВЭБ и ВПЧ высокого онкогенного риска в опухолевой ткани.



**Рис. 9.** Экспрессия CD31 (общее число сосудов) у пациентов, страдающих раком мочевого пузыря, с наличием и отсутствием ДНК ВЭБ и ВПЧ высокого онкогенного риска в опухолевой ткани в зависимости от степени анаплазии.



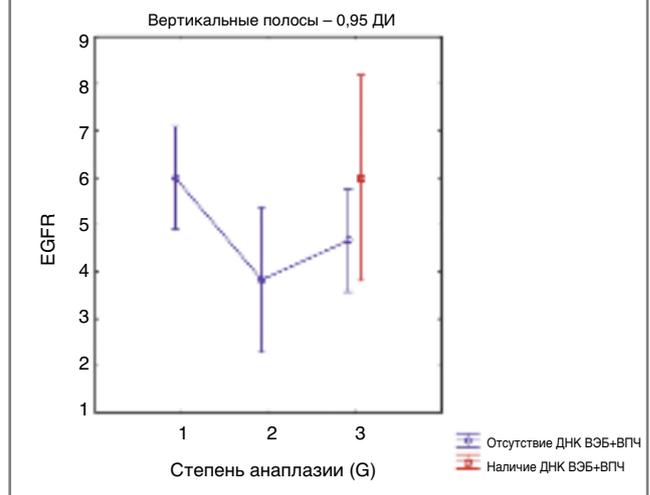
пролиферативной активности на этапе «премалигнизации», что, в свою очередь, способствует развитию неоплазий мочевого пузыря.

Подобные данные были получены при исследовании сосудистого компонента опухолевой ткани (рис. 8, 9). Подсчитывались сосуды опухолевой ткани с окрашенным эндотелием, ув. 100 (Plan10/0.25(160/0.17), в нескольких полях зрения подсчитывалось число окрашенных сосудов (общее число сосудов) и вычислялся процент по отношению ко всей исследуемой площади опухоли (соотношение числа сосудов к проценту площади опухоли). Экспрессия CD31 как такового, так и в зависимости от степени анаплазии была выше у пациентов с сочетанной коинфекцией, чем в ее отсутствие.

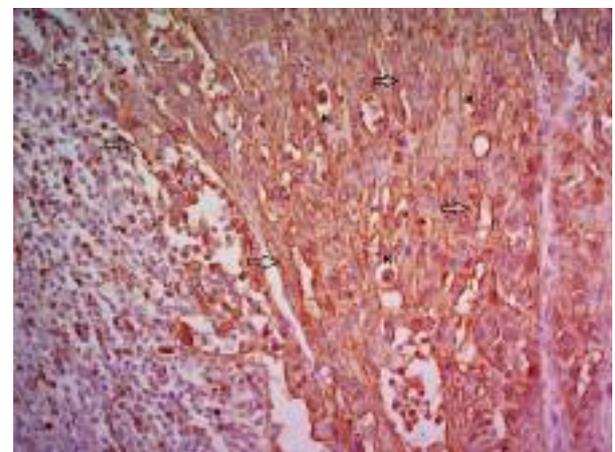
Считается, что ВЭБ предрасполагает клетки, в частности молочной железы, к малигнизации через активацию HER2/HER3-сигнальных каскадов [22, 23]. HER2/HER3 – это мембранный белок, тирозиновая протеинкиназа семейства рецептора эпидермального фактора роста EGFR/ErbB [25]. Мы исследовали экспрессию EGFR у больных раком мочевого пузыря. Были выявлены умеренные и высокие коррелятивные связи между уровнем экспрессии EGFR у пациентов с наличием вирусных ДНК в опухолевой ткани и наличием ВПЧ в опухоли ( $R=0,354, p=0,115$ ), уровнем экспрессии p63 ( $R=0,707, p=0,182$ ), p53 ( $R=0,499, p=0,025$ ), Ki67 ( $R=0,747, p=0,05$ ), а также уровнем анти-ВЭБ Ig-VCA ( $R=0,47, p=0,032$ ). Если мы рассматриваем уровень экспрессии данного маркера только у пациентов с наличием ВЭБ в опухолевой ткани, то корреляционные связи усиливаются. В частности, корреляционные связи с уровнем противовирусных антител к ВЭБ анти-ВЭБ Ig-VCA ( $R=0,577, p=0,049$ ), данные статистически достоверны. Также у этой группы больных определяются высокие корреляционные связи с наличием койлоцитоза ( $R=0,368, p=0,24$ ) и внутриядерных включений ( $R=0,485, p=0,11$ ) как проявлений ВПЧ-инфекции. Экспрессия ростового фактора (EGFR) в зависимости от степени анаплазии представлена на рис. 10, 11.

Если рассматривать койлоцитоз как проявление ВПЧ-инфекции, то у пациентов с наличием вирусных ДНК в опухолевой ткани выявлены высокие коррелятивные связи между койлоцитозом и экспрессией CD31 (общее число сосудов),  $R=0,576, p=0,008$ , CD31 (соотношение числа сосудов к проценту площади опухоли),  $R=0,47, p=0,036$ , экспрессией Ki67 (в баллах),  $R=0,408, p=0,316$ . Кроме того, у этой группы пациентов выявлены связи между наличием ЦМВ в опухолевой ткани и койлоцитозом ( $R=0,32,$

**Рис. 10.** Экспрессия EGFR у пациентов, страдающих раком мочевого пузыря с наличием и отсутствием ДНК ВЭБ и ВПЧ высокого онкогенного риска в опухолевой ткани, в зависимости от степени анаплазии.



**Рис. 11.** Фрагмент уротелиальной карциномы. Выраженная мембранная экспрессия EGFR в ткани опухоли (обозначена стрелками) в сочетании с признаками койлоцитоза (K); ув. 200.



$p=0,028$ ), очаговой гиперплазией в виде фолликулов ( $R=0,362, p=0,012$ ), а также наличием лейкоцитов ( $R=0,439, p=0,012$ ) и эозинофилов ( $R=0,439, p=0,012$ ).

Следует отметить, что наличие койлоцитоза без подтвержденного методом ПЦР ВПЧ было выявлено и в группе пациентов с отсутствием вирусных ДНК в опухолевой ткани. При этом статистически достоверно наличие умеренно выраженных изменений (2 балла) было выше в группе пациентов именно с отсутствием вирусных ДНК (10,3% vs 28,6%,  $p=0,046$ ), тогда как выраженные изменения (3 балла) имели место в большинстве случаев у пациентов с наличием вирусных ДНК в опухолевой ткани (27,6% vs 9,5% соответственно,  $p=0,06$ ). Такая же тенденция прослеживается и в случае наличия внутриядерных включений (1 балл: 10,7% vs 28,6%,  $p=0,046$ ; 2–3 балла: по 17,9% vs 9,5% и 11,9% соответственно).

Были выявлены умеренные корреляционные связи между наличием внутриядерных включений и наличием ВЭБ в опухолевой ткани ( $R=0,303$ ,  $p=0,04$ ), койлоцитозом ( $R=0,411$ ,  $p=0,005$ ), очаговой гиперплазией ( $R=0,459$ ,  $p=0,001$ ), периваскулярной инфильтрацией ( $R=0,335$ ,  $p=0,023$ ). Ранее в наших работах мы указывали на возможность сочетанной вирусной инфекции у этой категории больных [26].

## Обсуждение

Все больше появляется публикаций, посвященных потенцированию действия одних вирусов другими при неоплазиях различных локализаций [20–24]. Следует отметить, что способность вирусов потенцировать действие друг друга описана достаточно давно. Известно, что на фоне ЦМВ может развиваться инфицирование другими видами вирусов или бактериями, т.е. суперинфекция. Доказано, что ЦМВ инфицирует В-клетки, латентно инфицированные ВЭБ, более эффективно, чем ВЭБ-негативные [27].

В настоящее время обсуждается роль коинфекции, сочетанного действия вирусов, особенно ВПЧ и ВЭБ, на развитие неоплазий. А.Abudoukadeer и соавт. обнаружили статистически достоверное повышение выявляемости сочетанной ВПЧ+ВЭБ-инфекции по мере прогрессии рака шейки матки ( $r=0,46$ ;  $p<0,01$ ). Авторы указывают на определенную роль не только моноинфекции ВПЧ или ВЭБ, но и сочетанной инфекции как при возникновении, так и прогрессировании рака шейки матки [28].

Подобные данные получили и Т.McCormick и соавт., при этом авторы указывают на нарушение процессов метилирования генов, в частности, RB1, именно при наличии коинфекции ВПЧ+ВЭБ – у 33,3% больных раком шейки матки. Авторы делают вывод о том, что ВЭБ является кофактором развития цервикальных неоплазий [21].

В нашей работе мы также выявили корреляционные взаимоотношения между морфологическими признаками ВПЧ и герпес-вирусными инфекциями: умеренные корреляционные связи были выявлены между наличием внутриядерных включений и наличием ВЭБ в опухолевой ткани ( $R=0,303$ ,  $p=0,04$ ), койлоцитозом ( $R=0,411$ ,  $p=0,005$ ), очаговой гиперплазией ( $R=0,459$ ,  $p=0,001$ ), периваскулярной инфильтрацией ( $R=0,335$ ,  $p=0,023$ ).

Следует отметить, что экспрессия EGFR, особенно у пациентов с наличием ВЭБ, коррелировала также с уровнем анти-ВЭБ Ig-VCA ( $R=0,47$ ,  $p=0,032$ ), что свидетельствует о реактивации вирусной инфекции у пациентов с наличием вирусных ДНК в опухолевой ткани, особенно при наличии ВЭБ. Кроме того, у этой категории больных выявлена корреляционная зависимость экспрессии ростовых факторов с наличием ВПЧ в опухолевой ткани ( $R=0,354$ ,  $p=0,115$ ), а у пациентов с наличием ВЭБ определялись корреляционные взаимодействия и с морфологическими признаками ВПЧ-инфекции – наличием койлоцитоза ( $R=0,368$ ,  $p=0,24$ ) и внутриядерных включений ( $R=0,485$ ,  $p=0,11$ ), однако данные статистически недостоверны. Обращают на себя внимание статистически достоверные коррелятивные связи экспрессии EGFR и пролиферативной активности ( $R=0,747$ ,  $p=0,05$ ), p53 ( $R=0,499$ ,  $p=0,025$ ) у пациентов с на-

личием вирусных ДНК в опухолевой ткани, что, в свою очередь, приводит к неблагоприятному течению опухолевого процесса.

Рассматривая вирусный канцерогенез рака шейки матки, S.Szostek и соавт. делают вывод о том, что герпес-вирусы (ЦМВ и ВЭБ) увеличивают риск появления интегрированного или смешанного генома ВПЧ 16-го типа и, соответственно, развития рака шейки матки: при сочетанной ЦМВ-инфекции – в 6 раз (ЦМВ: отношение шансов 6,069; 95% ДИ 1,91–19,22;  $p=0,002$ ), при сочетанной ВЭБ-инфекции – в 7 раз (ВЭБ: отношение шансов 7,11; 95% ДИ 1,70–29,67;  $p=0,007$ ). Авторы считают, что коинфекция ЦМВ, ВЭБ с ВПЧ высоко онкогенного риска способствует более быстрому развитию рака шейки матки [23]. В нашем исследовании наличие ЦМВ в опухолевой ткани коррелировало с очаговой гиперплазией в виде фолликулов ( $R=0,362$ ,  $p=0,012$ ), койлоцитозом ( $R=0,32$ ,  $p=0,028$ ), наличием лейкоцитов ( $R=0,439$ ,  $p=0,012$ ) и эозинофилов ( $R=0,439$ ,  $p=0,012$ ). При этом получены высокие корреляционные связи между пролиферативной активностью и наличием ВПЧ высоко онкогенного риска в опухолевой ткани ( $R=0,706$ ,  $p=0,05$ ), койлоцитозом и факторами неоангиогенеза ( $R=0,576$ ,  $p=0,008$ ) и маркерами пролиферации ( $R=0,408$ ,  $p=0,316$ ).

R.Jiang и соавт. указывают на высокую (от 25 до 70%) выявляемость коинфекции ВПЧ+ВЭБ при раке ротоглотки и основания языка соответственно, ассоциированных с опухолевым статусом. In vitro авторы указывают на приобретение опухолью инвазивных свойств ( $p<0,01$ ) при сочетанной инфекции. Кроме того, ассоциация вирусов была выявлена только в опухолевой ткани, богатой лимфоидными сосудами [20].

J.Lawson и соавт. в одном из своих последних исследований, посвященных влиянию онкогенных вирусов на развитие рака молочной железы, говорит о том, что влияние онкогенных вирусов в настоящее время является основной вероятной гипотезой развития рака молочной железы и прямого воздействия вирусов на клетки молочной железы [22]. При этом данная группа авторов в ранее проведенных исследованиях указывает на персистенцию онкогенных вирусов в ткани молочной железы, в частности ВПЧ у 13 (72%) из 17 больных в неизменной ткани молочной железы и у 13 (76%) из 17 тех же самых пациенток, у которых впоследствии развился рак молочной железы, тогда как ВЭБ не был выявлен в здоровой ткани ни у одной пациентки, только в опухолевой ткани. При этом ВПЧ и ВЭБ были выявлены в одних и тех же клетках опухолевой ткани. Авторы подчеркивают, что наличие предшествующей вирусной инфекции (персистирующей в ткани от 1 до 11 лет до развития рака молочной железы) в ткани молочной железы до развития заболевания является ключевым критерием при оценке причинно-следственной связи персистенции онкогенных вирусов и развития рака молочной железы [24]. По всей видимости, персистирующая длительное время вирусная инфекция присутствует и у больных, страдающих раком мочевого пузыря, так как признаки вирусной инфекции в той или иной степени определяются у пациентов как с наличием, так и отсутствием вирусных ДНК в опухолевой ткани, определенных методом ПЦР. В последнем случае имеет место незначительная степень цитопатических изменений (2 балла: 10,3% vs 28,6%,  $p=0,046$ ), тогда как при наличии вирусных ДНК степень этих изменений выше (3 балла: 27,6% vs 9,5% соответственно,  $p=0,06$ ). Такая же тенденция прослеживается и в случае наличия внутриядерных включений (1 балл: 10,7% vs 28,6%,  $p=0,046$ ; 2–3 балла: по 17,9% vs 9,5% и 11,9% соответственно).

## Заключение

Таким образом, были проанализированы некоторые морфологические, а у ряда больных подтвержденные молекулярно-генетическими методами признаки наличия

сочетанной вирусной инфекции, приведены клинические примеры. Признаки сочетанной вирусной инфекции в той или иной степени определяются как у пациентов с наличием, так и отсутствием вирусных ДНК в опухолевой ткани, определенным методом ПЦР. Выявляются корреляционные взаимосвязи между морфологическими, молекулярно-генетическими, иммуноферментными показателями наличия вирусной коинфекции у больных раком мочевого пузыря. Так, статистически достоверные коррелятивные связи мы получили между экспрессией EGFR и уровнем анти-ВЭБ Ig-VCA ( $R=0,47$ ,  $p=0,032$ ), пролиферативной активностью ( $R=0,747$ ,  $p=0,05$ ), p53 ( $R=0,499$ ,  $p=0,025$ ) у пациентов с наличием вирусных ДНК в опухолевой ткани. Получены высокие корреляционные связи между пролиферативной активностью и наличием ВПЧ высокого онкогенного риска в опухолевой ткани ( $R=0,706$ ,  $p=0,05$ ); койлоцитозом и факторами неоплазии ( $R=0,576$ ,  $p=0,008$ ). Повышение пролиферативной активности, экспрессии факторов апоптоза, ростовых факторов и факторов неоплазии у пациентов с наличием вирусных ДНК в опухолевой ткани свидетельствует о неблагоприятном течении опухолевого процесса.

#### Литература/References

- Harald zur Hausen. Infections causing human cancer. 2006. Wiley-VCH Verlag GmbH and Co. KGaA, Weinheim. p 517.
- Jalilvand S, Shoja Z, Hamkar R. Human papillomavirus burden in different cancers in Iran: a systematic assessment. *Asian Pac J Cancer Prev* 2014; 15 (17): 7029–35. [PubMed]
- Karbalaie Niya HM, Safarnezhad Tameshkel F, Panahi M et al. Human papillomavirus investigation in head and neck squamous cell carcinoma: initial report from the low risk HPV types associations. *Asian Pac J Cancer Prev* 2017; 18 (9): 2573–9. [PubMed]
- Yahyapour Y, Shamsi-Shahrabadi M, Mahmoudi M et al. Evaluation of human papilloma virus infection in patients with esophageal squamous cell carcinoma from the Caspian Sea area, north of Iran. *Asian Pac J Cancer Prev* 2012; 13 (4): 1261–6. [PubMed]
- Lawson JS, Glenn WK, Whitaker NJ. Breast cancer, human papilloma virus and sexual activities. *Br J Cancer* 2008; 98: 510–1. DOI: 10.1038/sj.bjc.6604104
- Исаков В.А., Архипова Е.И., Исаков Д.В. Герпесвирусные инфекции человека. Руководство для врачей. Изд. 2-е, перераб. и доп. СПб.: СпецЛит, 2013. / Isakov V.A., Arhipova E.I., Isakov D.V. Herpesvirusnye infekcii cheloveka. Rukovodstvo dlya vrachej. Izd. 2-e, pererab. i dop. SPb.: SpecLit, 2013. [in Russian]
- Richardson AK, Currie MJ, Robinson BA et al. Cytomegalovirus and Epstein-Barr virus in breast cancer. *PLoS One* 2015; 10 (2): e0118989.
- Tsao SW, Tsang CM, To KF, Lo KW. The role of Epstein-Barr virus in epithelial malignancies. *J Pathol* 2015; 235: 323–33. [PubMed]
- Young LS, Rickinson AB. Epstein-Barr virus: 40 years on. *Nat Rev Cancer* 2004; 4: 757–68. [PubMed]
- Rickinson AB. CoInfections, inflammation and oncogenesis: future directions for EBV research. *Semin Cancer Biol* 2014; 26: 99–115. [PubMed]
- Michaelis M, Doerr HW, Cinatl Jr. The story of Human Cytomegalovirus and Cancer Increasing Evidence and Open Questions. *Neoplasia* 2009; 11 (1): 1–9.
- Андреева Ю.Ю. Морфологические и молекулярно-биологические факторы прогноза рака мочевого пузыря. Дис. ... д-ра мед. наук. М., 2009. / Andreeva Yu.Yu. Morfologicheskie i molekulyarno-biologicheskie faktory prognoza raka mochevogo puzyrya. Dis. ... d-ra med. nauk. M., 2009. [in Russian]
- Abol-Enein H. Infection: is it cause of bladder cancer? *Scand H Urol Nephrol Suppl* 2008; 218: 79–84.
- Abe T, Shinohara N, Tada M et al. Infiltration of Epstein-Barr virus-harboring lymphocytes occurs in a large subset of bladder cancers. *Int J Urol* 2008; 15 (5): 429–34. DOI: 10.1111/j.1442-2042.2008.02030.x
- Panagiotakis GI, Papadogianni D, Chatziioannou MN et al. Association of human herpes, papilloma and polyoma virus families with bladder cancer. *Tumour Biol* 2013; 34 (1): 71–9. DOI: 10.1007/s13277-012-0512-2
- Chuang KL, Pang ST, Liao SK et al. Epstein-Barr virus DNA load in tumour tissues correlates with poor differentiation status in non-muscle invasive urothelial carcinomas. *BJU Int* 2011; 107 (1): 150–4. DOI: 10.1111/j.1464-410X.2010.09474.x
- Fioriti D, Pietropaolo V, Dal Forno S et al. Urothelial carcinoma and viral infections: different association with human polyomaviruses and papillomaviruses. *Int J Immunopathol Pharmacol* 2003; 16 (3): 283–83.
- Golovina DA, Ermilova VD, Zavalishina LE et al. Loss of Cell Differentiation in HPV-Associated Bladder Cancer. *Bull Exp Biol Med* 2016; 161 (1): 96–8. DOI: 10.1007/s10517-016-3354-x
- Naushad W, Surriya O, Sadia H. Prevalence of EBV, HPV and MMTV in Pakistani breast cancer patients: A possible etiological role of viruses in breast cancer. *Infect Genet Evol* 2017; 54: 230–7. DOI: 10.1016/j.meegid.2017.07.010
- Jiang R, Ekshyyan O, Moore-Medlin T et al. Association between human papilloma virus/Epstein-Barr virus coinfection and oral carcinogenesis. *J Oral Pathol Med* 2015; 44 (1): 28–36. DOI: 10.1111/jop.12221
- McCormick TM, Canedo NH, Furtado YL et al. Association between human papillomavirus and Epstein-Barr virus DNA and gene promoter methylation of RB1 and CDH1 in the cervical lesions: a transversal study. *Diagn Pathol* 2015; 10: 59. DOI: 10.1186/s13000-015-0283-3
- James S, Lawson B, Brian Salmons, Wendy K, Glenn. Oncogenic Viruses and Breast Cancer: Mouse Mammary Tumor Virus (MMTV), Bovine Leukemia Virus (BLV), Human Papilloma Virus (HPV), and Epstein-Barr Virus (EBV). *Front Oncol* 2018; 8: 1.
- Szostek S, Zawilinska B, Kopec J, Kosz-Vnenczak M. Herpesviruses as possible cofactors in HPV-16-related oncogenesis. *Acta Biochim Pol* 2009; 56 (2): 337–42.
- James S, Lawson B, Wendy K, Glenn. Multiple oncogenic viruses are present in human breast tissues before development of virus associated breast cancer. *Infect Agent Cancer* 2017; 12: 55.
- Zhou BP, Hun MC. Dysregulation of cellular signaling by HER2/neu in breast Cancer. *Semin Oncol* 2003; 30 (5 Suppl. 16): 38–48.
- Лоран О.Б., Синякова Л.А., Гундорова Л.В. и др. Морфологические особенности рака мочевого пузыря у больных с хронической герпес-вирусной инфекцией. *Лечащий врач*. 2017; 9: 13–8. / Loran O.B., Sinyakova L.A., Gundorova L.V. i dr. Morfologicheskie osobennosti raka mochevogo puzyrya u bolnyh s hronicheskoy herpes-virusnoj infekciej. *Lechashij vrach*. 2017; 9: 13–8. [in Russian]
- Flamand L, Romero F, Reitz MS, Gallo RC. CD4 promoter transactivation by human herpesvirus 6. *J Virol* 1998; 72 (11): 8797–805.
- Abudoukadeer A, Niyazi M, Aikula A et al. Association of EBV and HPV co-infection with the development of cervical cancer in ethnic Uyghur women. *Eur J Gynaecol Oncol* 2015; 36 (5): 546–50.

#### СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

**Косова Инга Владимировна** – канд. мед. наук, ФГБОУ ДПО РМАНПО, врач-уролог урологического отделения ГБУЗ «ГКБ им. В.П.Демидова». 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 им. В.П.Демидова». E-mail: ludovik-213@mail.ru  
**Косов Владимир Алексеевич** – врач уролог-онколог, вед. спец. ГУ КРОД. E-mail: zinaidakosova@yandex.ru  
**Погодина Ирина Евгеньевна** – канд. мед. наук, врач-патоморфолог патологоанатомического отделения БУЗ ВОКБ №2. E-mail: utk-irina@yandex.ru  
**Колбасов Дмитрий Николаевич** – канд. мед. наук, врач-уролог, зав. урологическим отделением ГБУЗ «ГКБ им. В.П.Демидова». E-mail: urology68@rambler.ru

# Фотодинамическая диагностика отечественной флуоресцентной видеосистемой неинвазивного рака мочевого пузыря

О.Б.Лоран<sup>1</sup>, А.В.Серегин<sup>1,2</sup>, Э.О.Дадашев<sup>2</sup>, А.Б.Бабаев<sup>✉1</sup>, В.Б.Лощенов<sup>3</sup>

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

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

<sup>3</sup>ФГБУН «Институт общей физики им. А.М.Прохорова» РАН. 119991, Россия, Москва, ул. Вавилова, д. 38

✉babaev02\_moscow@mail.ru

В структуре заболеваемости злокачественными новообразованиями в России рак мочевого пузыря (РМП) составляет 4,5%. При злокачественных опухолях мочевого тракта РМП составляет 70%, также отмечается прирост заболеваемости РМП на 11,76% за 10 лет, в период с 2006 по 2016 г. Поверхностный РМП характеризуется непрерывно прогрессирующим течением и частым рецидивированием. Неверная оценка опухолевого поражения мочевого пузыря приводит к частым рецидивам после трансуретральной резекции, что, в свою очередь, ведет к прогрессированию опухолевого процесса, исключающего органосохраняющие методы лечения. Значительный прогресс в диагностике неинвазивного РМП многие авторы связывают с использованием фотодинамической диагностики, обладающей высокой чувствительностью в выявлении опухолевых поражений. Представленные в данном обзоре клинические результаты убедительно показывают большой потенциал флуоресцентных методов в диагностике поверхностного РМП. Основными достоинствами фотодинамической диагностики отечественной флуоресцентной видеосистемой является выявление флуоресцентного контраста между здоровыми и патологически измененными тканями, что позволяет уменьшить число диагностических ошибок, выполнять прицельные биопсии, уточнять границы опухолевого поражения.

**Ключевые слова:** рак мочевого пузыря, фотодинамическая диагностика, флуоресцентная видеосистема.

**Для цитирования:** Лоран О.Б., Серегин А.В., Дадашев Э.О. и др. Фотодинамическая диагностика отечественной флуоресцентной видеосистемой неинвазивного рака мочевого пузыря. Consilium Medicum. 2018; 20 (7): 37–40. DOI: 10.26442/2075-1753\_2018.7.37-40

## Short survey

### Photodynamic diagnostics of non-invasive bladder cancer with the use of Russian fluorescent viewing system

O.B.Loran<sup>1</sup>, A.V.Seregin<sup>1,2</sup>, E.O.Dadashev<sup>2</sup>, A.B.Babaev<sup>1</sup>, V.B.Loshenov<sup>3</sup>

<sup>1</sup>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;

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

<sup>3</sup>A.M.Prohorov General Physics Institute of the Russian Academy of Sciences. 119991, Russian Federation, Moscow, ul. Vavilova, d. 38

babaev02\_moscow@mail.ru

#### Abstract

Bladder cancer (BC) makes about 4.5% in the malignant diseases incidence pattern in Russia. Among malignant tumors of urinary tract BC comprises about 70%. An increase in BC incidence on 11.76% in 10 years over the 2006 to 2016 period is reported. Superficial BC is characterized with progressive course and frequent relapses. Misassessment of bladder tumor results in frequent relapses after transurethral resection that consequently leads to tumor progression that excludes organ-preserving treatment. Many authors associate substantial progress in non-invasive BC diagnostics with the use of photodynamic diagnostics that is highly sensitive in tumor detection. Presented in the review clinical results clearly demonstrate the large potential of fluorescent methods use in superficial BC diagnostics. The main benefits of photodynamic diagnostics with the use of Russian fluorescent viewing system include fluorescent contrast detection between healthy and pathologic tissue that allows to reduce the amount of diagnostic mistakes, perform targeted biopsies and define the tumor borders.

**Key words:** bladder cancer, photodynamic diagnostics, fluorescent viewing system.

**For citation:** Loran O.B., Seregin A.V., Dadashev E.O. et al. Photodynamic diagnostics of non-invasive bladder cancer with the use of Russian fluorescent viewing system. Consilium Medicum. 2018; 20 (7): 37–40. DOI: 10.26442/2075-1753\_2018.7.37-40

В настоящее время проблема лечения онкологических заболеваний не теряет своей актуальности. В структуре заболеваемости злокачественными новообразованиями в России рак мочевого пузыря (РМП) составляет 4,5%. При злокачественных опухолях мочевого тракта РМП составляет 70%, также отмечается прирост заболеваемости РМП на 11,76% за 10 лет, в период с 2006 по 2016 г. [1]. Поверхностный РМП (ПРМП) характеризуется непрерывно прогрессирующим течением и частым рецидивированием. В связи с высокой частотой возникновения рецидивов и прогрессирования его диагностика и лечение зачастую является сложной задачей [2]. Основной метод лечения неинвазивного РМП – трансуретральная резекция (ТУР).

Однако частота возникновения рецидивов после ТУР крайне высока (50–90%, в среднем 70%). Возникновение рецидивов связано с диффузным характером неопластических изменений в слизистой мочевого пузыря, множественностью опухолевых зачатков, наличием не выявленных скрытых очагов *in situ* и возможностью имплантации опухолевых клеток во время операции [3].

Таким образом, неверная оценка опухолевого поражения мочевого пузыря приводит к частым рецидивам после ТУР, что, в свою очередь, ведет к прогрессированию опухолевого процесса, исключающего органосохраняющие методы лечения [4, 5]. Значительный прогресс в диагностике ПРМП многие авторы связывают с использованием

Рис. 1. Флуоресцентная видеосистема.



фотодинамической диагностики (ФДД), обладающей высокой чувствительностью в выявлении опухолевых поражений [6, 7].

В настоящее время уделяется большое внимание лечению онкологических заболеваний с применением возможностей биомедицинской физики. Одной из них является ФДД отечественной флуоресцентной видеосистемой (ФГБУН «Институт общей физики им. А.М.Прохорова» РАН, ООО «Биоспек», Москва). Использование ФДД стало возможным благодаря появлению современных малотоксичных фотосенсибилизаторов (ФС), а также совершенствованию лазерных и эндоскопических технологий. Использование ФС в клинической практике основано на их уникальном свойстве избирательно накапливаться в определенных тканях, в частности в опухолевой. В нашей работе использовали отечественный ФС аминолевулиновую кислоту (Аласенс).

Избирательность накопления и удерживания ФС злокачественной опухолью, а также возможность ее обнаружения по характерной флуоресценции при освещении излучением определенной длины волны составляют основу ФДД рака. Современная эпоха применения ФС в онкоурологии началась в 1976 г. с публикации J.Kelly и соавт. [8], в которой на резецированных мочевых пузырях была показана принципиальная возможность флуоресцентного детектирования переходноклеточного рака мочевого пузыря в результате избирательного накопления в опухолях производного гематопротопорфирина (HrD), ФС 1-го поколения. Через 24 ч после его внутривенного введения в дозе 2 мг/кг массы тела яркая красная флуоресценция HrD детектировалась в CIS, дисплазиях и экзокрифтных опухолях и не детектировалась в нормальной слизистой и аваскулярных опухолях после лучевой терапии.

Впервые флуоресцентная цистоскопия мочевого пузыря была проведена в 1982 г. с помощью одного из первых описанных в научной литературе устройств для флуоресцентной бронхоскопии [9]. В исследовании принимали участие 4 пациента, которым внутривенно вводили HrD в дозе 2,5 мг/кг за 2 ч до флуоресцентного исследования.

Как показали клинические исследования, точность метода ФДД достигает более 97%, что намного превышает

максимальную чувствительность рутинной цистоскопии (до 50%) [10].

Цель исследования – повысить эффективность диагностики больных с неинвазивным РМП путем применения метода ФДД отечественной флуоресцентной видеосистемой.

### Материалы и методы

В исследовании участвовали 10 пациентов в возрасте  $60 \pm 5$  лет с ПРМП (в стадии T<sub>a</sub>-T<sub>1</sub>-T<sub>is</sub>): 3 женщины и 7 мужчин со злокачественными поражениями мочевого пузыря – первичный (n=6) и рецидивный (n=4) переходноклеточный РМП. Критерий исключения – степень инвазии опухоли T<sub>2</sub> и более.

Для проведения ФДД применяли препарат Аласенс, который вводили пациентам в виде 3% раствора однократной внутрипузырной инстилляцией в объеме 50 мл, с продолжительностью экспозиции 1,5–2,0 ч (до проведения ТУР). Аласенс – синтетический ФС для фотодинамической терапии и флуоресцентной диагностики злокачественных опухолей производства ФГУП «ГНЦ "НИО-ПИК"» (Россия), регистрационный номер №ЛП-001848 от 21.09.2012. Действующее вещество – гидрохлорид 5-аминолевулиновой кислоты. Лекарственная форма: порошок для приготовления раствора для приема внутрь и инстилляций, 1,5 г.

При осуществлении ФДД была использована отечественная флуоресцентная видеосистема (рис. 1), производства ФГБУН «Институт общей физики им. А.М.Прохорова» РАН, ООО «Биоспек» (Москва), которая включает в себя: светодиодное видеофлуоресцентное устройство для проведения диагностики и фотодинамической терапии опухолей УФФ-630/675-01, лазерную электронно-спектральную установку для флуоресцентной диагностики опухолей и контроля фотодинамической терапии ЛЭСА-01 и монитор.

Спектры флуоресценции регистрировали в диапазоне 380–460 нм.

### Методика проведения исследования

Методика проведения флуоресцентного исследования состояла в следующем.

На I этапе проводили рутинное цистоскопическое исследование в белом свете. Оценивали состояние уротелия, выявляли наличие патологических участков и подозрительных на рак очагов.

На II этапе производилась ФДД отечественной флуоресцентной видеосистемой, осуществляя поиск очагов зеленой флуоресценции.

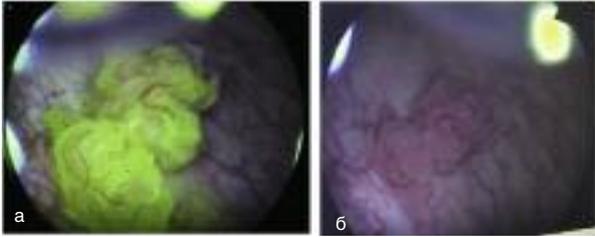
На III этапе исследования интраоперационно без потери времени измерялась интенсивность флуоресцентно-положительных (накопления ФС) областей. При этом оказывается, что флуоресценция злокачественных образований в среднем в 4 и более раз выше, чем флуоресцентно-положительных доброкачественных изменений. Затем выполняли ТУР стенки мочевого пузыря с дальнейшей гистологической верификацией.

### Результаты

При проведении исследования мы учитывали возникновение ложной флуоресценции в некоторых участках. Это связано с расположением эндоскопа под острым углом по отношению к стенке мочевого пузыря, особенно при осмотре шейки пузыря, также при неспецифических воспалительных изменениях слизистой. Поэтому мы интраоперационно измеряем интенсивность флуоресценции.

В настоящее время мы приводим обработанные данные 10 пациентов, которым была произведена ФДД отечественной флуоресцентной видеосистемой + ТУР стенки мочевого пузыря. Степень инвазии распределялась в пре-

Рис. 2. ФДД (а); цистоскопия в белом свете (б).



делах Та, Т1 и Т in situ. После введения препарата Аласен накопление в опухолевых клетках происходит в течение 1,5–2 ч. Высокая концентрация вещества сохраняется в течение 2 сут. При облучении (380–460 нм) генерируется зеленая флуоресценция в границах опухоли (рис. 2). Высокий флуоресцентный контраст между опухолью и окружающими тканями регистрируется на протяжении 1-го часа после окончания инстилляции и достигает 4-кратной и более величины.

По результатам проведенных ТУР с использованием ФДД отечественной флуоресцентной видеосистемой 10 больным первоначальный клинический диагноз подтвердился у 6 (60%), у 2 (20%) больных установлена дисплазия уротелия и лейкоплакия, у 1 (10%) больного – переходноклеточная папиллома, у 1 (10%) определены воспалительные изменения уротелия.

При исследовании и применении метода ФДД были выделены 3 типа участков слизистой, видимых различным образом в белом свете и при флуоресценции:

1-й тип участков – участки, гиперемированные в белом свете и не флуоресцирующие при ФДД;

2-й тип участков – участки, гиперемированные в белом свете и флуоресцирующие при ФДД;

3-й тип участков – участки, флуоресцирующие при ФДД, но не видимые в белом свете.

С точки зрения повышения эффективности лечения метод ФДД направлен на выявление участков 3-го типа, которые не могут быть обнаружены в белом свете, но с высокой вероятностью содержат онкопатологию.

1-й тип участков. В ходе исследования у пациентов были выявлены 18 гиперемированных участков в белом свете и не флуоресцирующих при ФДД. В большинстве этих участков (60%) определялись воспалительные изменения уротелия, в 40% участков морфологически верифицирована неизменная слизистая.

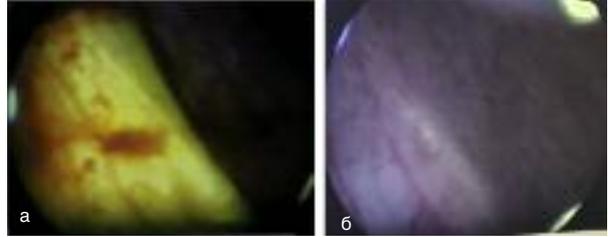
2-й тип участков. Участки, гиперемированные в белом свете и флуоресцирующие при ФДД, не представляют интереса, так как интраоперационно оценивали численность поглощения препарата здоровой тканью и гиперемированных участков, значительной интенсивности флуоресценции не наблюдалось.

3-й тип участков. Из 10 пациентов, включенных в группу исследования, у 8 пациентов всего было выявлено 36 участков слизистой, флуоресцирующих при ФДД и неизменных в белом свете. Выполнена ТУР стенки мочевого пузыря всех выявленных участков, гистологическое заключение: воспалительные изменения уротелия – 20 (55,5%); переходноклеточный рак – 8 (22,2%); переходноклеточная папиллома – 3 (8,3%); дисплазия уротелия – 2 (5,5%); неизменная слизистая – 2 (5,5%); лейкоплакия – 1 (2,7%).

Как следует из представленных данных, при ФДД отечественной флуоресцентной видеосистемой в 8 (22,2%) участках, пропущенных при стандартной цистоскопии в белом свете, был верифицирован переходноклеточный рак.

Таким образом, установлено, что метод ФДД с применением отечественной флуоресцентной видеосистемы обла-

Рис. 3. ФДД (а); цистоскопия в белом свете (б).



дает диагностической точностью, на 22,2% большей, чем стандартная цистоскопия в белом свете.

При оценке лечебного эффекта метода ФДД критерием эффективности можно считать не только диагностическую чувствительность, отражающую количество дополнительно выявленных участков с гистологически подтвержденным РМП. Не менее важным критерием является число больных, у которых дополнительно выявлен хотя бы один такой участок и, таким образом, предотвращено развитие рецидива [11]. Важно подчеркнуть, что у одного пациента рак был обнаружен только с помощью ФДД отечественной флуоресцентной видеосистемой (рис. 3). Следовательно, данный метод обладает ценностью не только для определения патологических участков слизистой, подлежащих резекции, но и для диагностирования заболевания как такового.

## Заключение

Представленные в данном обзоре клинические результаты убедительно показывают большой потенциал флуоресцентных методов в диагностике ПРМП. Основным достоинством ФДД отечественной флуоресцентной видеосистемой является выявление флуоресцентного контраста между здоровыми и патологически измененными тканями, что позволяет снизить число диагностических ошибок, выполнять прицельные биопсии, уточнять границы опухолевого поражения и, учитывая мультицентричность роста РМП, количество экзофитных образований. ФДД отечественной флуоресцентной видеосистемой обладает более 97% точностью выявления поверхностных опухолей. Исследование показало значительную разницу в радикальности ТУР с интраоперационной ФДД по сравнению с обычной эндоскопией в белом свете. Благодаря ФДД во время ТУР число пациентов с оставленными после резекции опухолями удалось значительно снизить. Методика может повышать абластичность проводимой ТУР, что может служить положительным прогностическим признаком.

Таким образом, одним из наиболее перспективных методов визуальной диагностики РМП является ФДД отечественной флуоресцентной видеосистемой. С учетом малой выборки с целью адекватной оценки методики ФДД, возможностей отечественной флуоресцентной видеосистемы, клинико-экономических особенностей требуется продолжение исследования с привлечением большего числа пациентов для внедрения метода в повседневную клиническую практику.

## Литература/References

1. Злокачественные новообразования в России в 2016 году (заболеваемость и смертность). Под ред. А.Д.Каприна, В.В.Старинского, Г.В.Петровой. М.: МНИОИ им. П.А.Герцена – филиал ФГБУ «НМИРЦ», 2017. / Zlokachestvennyye novoobrazovaniya v Rossii v 2016 godu (zabolevaemost i smertnost). Pod red. A.D.Kaprina, V.V.Starinского, G.V.Petrovoj. M.: MNIОI im. P.A.Gercena – filial FGBU «NMIРC», 2017. [in Russian]
2. Матвеев Б.П., Фигурин К.М., Карякин О.Б. Рак мочевого пузыря. М., 2001. / Matveev B.P., Figurin K.M., Karyakin O.B. Rak mochevogo puzыrya. M., 2001. [in Russian]
3. Baert L, Berg R, Van Damme B et al. Clinical fluorescence diagnosis of human bladder carcinoma following low-dose Photofrin injection. Urology 1993; 41: 322–30.

4. Лоран О.Б., Велиев Е.И., Лукьянов И.В., Серегин А.В. Рак мочевого пузыря. М., Медфорум, 2017. / Loran O.B., Veliev E.I., Lukyanov I.V., Seregin A.V. Rak mochevogo puzyruya. M., Medforum, 2017. [in Russian]
5. Schubert T, Rausch S, Fahmy O et al. Optical improvements in the diagnosis of bladder cancer: implications for clinical practice. *Ther Adv Urol* 2017; 9 (11): 251–60.
6. Filbeck T, Pichlmeier U, Kneuchel R et al. Do patients profit from 5-aminolevulinic acid induced fluorescence diagnosis in transurethral resection of bladder carcinoma? *Urology* 2002; 60.
7. Daneshmand S, Bazargani ST, Bivalacqua TJ et al; Blue Light Cystoscopy with Cysview Registry Group. Blue light cystoscopy for the diagnosis of bladder cancer: Results from the US prospective multicenter registry. *Urol Oncol* 2018. DOI: 10.1016/j.urolonc.2018.04.013 [Epub ahead of print]
8. Kelly JF, Snell ME, Berenbaum MC. Photodynamic destruction of human bladder carcinoma. *Br J Cancer* 1975; 31 (2): 237–44.
9. Benson JrRC, Kinsey JH, Cortese DA et al. Utz Treatment of Transitional Cell Carcinoma of the Bladder With Hematoporphyrin Derivative Phototherapy. *J Urology* 1984; 1.
10. Русаков И.Г., Соколов В.В., Булгакова Н.Н. и др. Флуоресцентные методы диагностики и поверхностный рак мочевого пузыря: современное состояние проблемы. *Урология*. 2008; 3: 67–71. / Rusakov I.G., Sokolov V.V., Bulgakova N.N. i dr. Fluorescentnye metody diagnostiki i poverhnostnyj rak mochevogo puzyrya: sovremennoe sostoyanie problemy. *Urologiya*. 2008; 3: 67–71. [in Russian]
11. Чиссов В.И., Соколов В.В., Булгакова Н.Н. и др. Исследование лазер-индуцированной аутофлуоресценции нормального и неоплазированного уротелия in vivo. *Рос. онкол. журн.* 2007; 6: 18–24. / Chissov V.I., Sokolov V.V., Bulgakova N.N. i dr. Issledovanie lazer-inducirovannoj autofluorescencii normalnogo i neoplazirovannogo uroteliya in vivo. *Ros. onkol. zhurn.* 2007; 6: 18–24. [in Russian]

#### СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

**Лоран Олег Борисович** – акад. РАН, д-р мед. наук, проф., зав. каф. урологии и хирургической андрологии ФГБОУ ДПО РМАНПО

**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»

**Дадашев Эльмар Октаевич** – канд. мед. наук, врач-уролог ГБУЗ «ГКБ им. С.П.Боткина», засл. врач РФ

**Бабаев Ақобирхон Бобоевич** – аспирант каф. урологии и хирургической андрологии ФГБОУ ДПО РМАНПО. E-mail: babaev02\_moscow@mail.ru

**Лощенов Виктор Борисович** – д-р физ.-мат. наук, проф., зав. лаб. лазерной биоспектроскопии Центра естественно-научных исследований ФГБУН «ИОФ им. А.М.Прохорова»

# Гиперактивный мочевой пузырь у мультиморбидных больных. Что нужно помнить?

Е.С.Коршунова<sup>1-3</sup>, М.Н.Коршунов<sup>3,4</sup>

<sup>1</sup>ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России. 125284, Россия, Москва, 2-й Боткинский пр., д. 3;

<sup>2</sup>ФГБНУ «Научный центр неврологии». 125367, Россия, Москва, Волоколамское ш., д. 80;

<sup>3</sup>ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента РФ. 121359, Россия, Москва, ул. Маршала Тимошенко, д. 19, стр. 1а;

<sup>4</sup>Российско-немецкий центр репродукции и клинической эмбриологии ЗАО «Поколение NEXT». 109544, Россия, Москва, ул. Школьная, д. 40–42

✉ e\_korshunova@mail.ru

Мультиморбидность (коморбидность) – это сочетание у одного больного двух и/или более хронических заболеваний, патогенетически взаимосвязанных между собой или совпадающих по времени у пациента вне зависимости от активности каждого из них. По мнению Всемирной организации здравоохранения, в период между 2000 и 2050 г. доля населения мира в возрасте более 60 лет удвоится с около 11 до 22%. Возрастет и доля больных, страдающих несколькими хроническими заболеваниями. Сегодня помимо терапевтов с проблемой мультиморбидности сталкиваются и узкие специалисты. В статье рассматриваются вопросы лечения больных с гиперактивным мочевым пузырем с позиций коморбидности, необходимости понимания патогенеза основных заболеваний человечества и фармакокинетики лекарственных средств.

**Ключевые слова:** мультиморбидность, гиперактивный мочевой пузырь, троспиум, М-холиноблокатор, цитохром P450.

**Для цитирования:** Коршунова Е.С., Коршунов М.Н. Гиперактивный мочевой пузырь у мультиморбидных больных. Что нужно помнить? Consilium Medicum. 2018; 20 (7): 41–45. DOI: 10.26442/2075-1753\_2018.7.41-45

## Review

### Hyperactive bladder in multimorbid patients. What should be remembered?

Е.С.Коршунова<sup>1-3</sup>, М.Н.Коршунов<sup>3,4</sup>

<sup>1</sup>National Medical Research Center of Radiology of the Ministry of Health of the Russian Federation. 125284, Russian Federation, Moscow, 2-i Botkinskii pr., d. 3;

<sup>2</sup>Research Center of Neurology. 125367, Russian Federation, Moscow, Volokolamskoe sh., d. 80;

<sup>3</sup>Central State Medical Academy of the President of the Russian Federation. 121359, Russian Federation, Moscow, ul. Marshala Timoshenko, d. 19, str. 1a;

<sup>4</sup>Russian-German Center for Reproduction and Clinical Embryology of Generation NEXT. 109544, Russian Federation, Moscow, ul. Shkol'nai, d. 40–42

✉ e\_korshunova@mail.ru

#### Abstract

Multimorbidity (comorbidity) is a presence of two or more co-occurring chronic diseases in one patient that are pathogenically inter-related or simultaneous irrespective of disease activity. According to the World Health Organization analysis, between 2000 and 2050 years the percentage of people older than 60 years will double from 11% to 22%. The proportion of patients with comorbid chronic diseases will also increase. Apart from therapists, specialized doctors also face the problem of multimorbidity nowadays. The article discusses treatment of hyperactive bladder patients from the perspective of comorbidity and understanding of major diseases pathogenesis and pharmacologic agents pharmacokinetics.

**Key words:** multimorbidity, hyperactive bladder, Tropicium, M-cholinoblocker, cytochrome P450.

**For citation:** Korshunova E.S., Korshunov M.N. Hyperactive bladder in multimorbid patients. What should be remembered? Consilium Medicum. 2018; 20 (7): 41–45. DOI: 10.26442/2075-1753\_2018.7.41-45

Мультиморбидность (коморбидность) – это сочетание у одного больного двух и/или более хронических заболеваний, патогенетически взаимосвязанных между собой или совпадающих по времени у пациента вне зависимости от активности каждого из них [1].

По мнению Всемирной организации здравоохранения, в период между 2000 и 2050 г. доля населения мира в возрасте более 60 лет удвоится с около 11 до 22%. В соответствии с прогнозами абсолютная численность лиц в возрасте 60 лет и старше увеличится с 901 млн в 2015 г. до 1,4 млрд к 2030 г. и 2,1 млрд к 2050 г. и может достигнуть 3,2 млрд в 2100 г. [2]. Соответственно, возрастет и доля больных, страдающих несколькими хроническими заболеваниями.

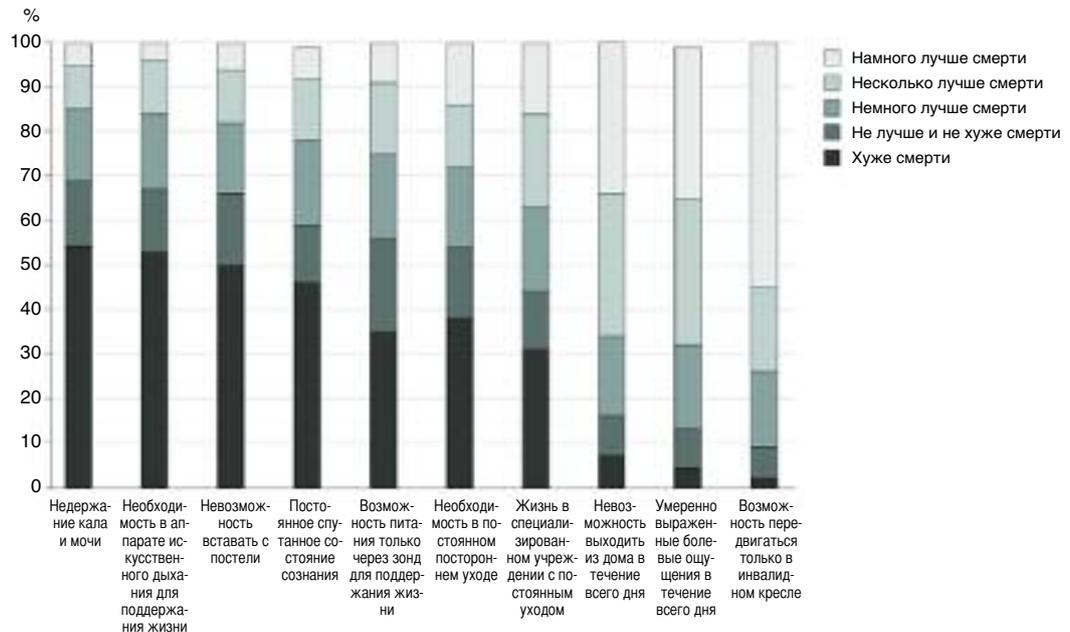
Сегодня помимо терапевтов с проблемой мультиморбидности сталкиваются и узкие специалисты. В работе А.Л.Верткина и А.С.Скотникова подчеркивается, что такие врачи крайне редко обращают внимание на сосуществование у одного больного целого спектра болезней и преимущественно занимаются лечением профильного заболевания. В существующей практике урологи, гинекологи, оториноларингологи, офтальмологи, хирурги и другие специалисты зачастую выносят в диагноз лишь «свое» заболевание, отдавая поиск сопутствующей патологии на от-

куп другим специалистам [3]. В последние годы мировое медицинское сообщество все чаще говорит о мультидисциплинарном подходе, коморбидности, необходимости понимания патогенеза основных заболеваний человечества и фармакокинетики лекарственных средств.

По данным доклада von D.Stillfried и соавт. (2012 г.), назначения урологических препаратов среди людей старше 65 лет имеют большую процентную долю по сравнению с предписаниями других специалистов. По прогнозам ситуация не изменится до 2025 г. [4]. Одной из глобальных урологических проблем, встречающихся в старшем возрасте, является гиперактивный мочевой пузырь (ГМП) – симптомокомплекс, который включает urgentные позывы к мочеиспусканию, учащенное дневное и ночное мочеиспускание, а в ряде случаев и urgentное недержание мочи.

Так, недержание мочи, по разным данным, встречается у 10–50% пациентов [5–7]. Большая часть этих больных страдают именно urgentным типом инконтиненции. Современные эпидемиологические исследования свидетельствуют о большой социальной значимости данного состояния. Так, в американском исследовании NOBLE – The National Overactive Bladder Evaluation (2003 г.; n=5204) признаки ГМП определялись у 16,0% мужчин и 16,9% женщин [8].

Рис. 1. Состояния «хуже смерти» у госпитализированных пациентов с серьезными заболеваниями [11].



Одно из крупнейших международных исследований EPIC (n=19 165), проведенное в четырех странах Европы и Канаде, позволило выявить, что симптомы ГМП отмечали 10,8% мужчин и 12,8% женщин [9].

Известно также, что ГМП оказывает значительное влияние на качество жизни больных (особенно старшего возраста), нарушая ритмы сна и бодрствования, приводя к депрессии и социально дезадаптируя людей [10].

Интересное исследование проведено E.Rubin и соавт., 2016. 180 больных старше 60 лет, страдающих серьезными заболеваниями (злокачественными новообразованиями, застойной сердечной недостаточностью III–IV класса или тяжелой обструктивной болезнью легких), предлагалось определить свое состояние здоровья в сочетании с определенными физическими и когнитивными нарушениями. Пациенты оценивали каждый статус по 5-балльной шкале Ликерта, в которой градация от 1-й ступени подразумевает «состояние – хуже, чем смерть» до 5-й – «лучше данное состояние, чем смерть». 124 (68,9%) респондента сочли, что жить с недержанием мочи или кала «равнозначно» и даже «хуже, чем смерть» (рис. 1) [11].

**Причинами возникновения ГМП** могут быть следующие состояния:

1. **Ультраструктурные изменения миоцитов детрузора:** мелкоочаговая лимфоцитарно-плазмочитарная инфильтрация и межпучковый и межволоконный (межклеточный) фиброз со значительными разрастаниями соединительной ткани [12].

2. **Нарушение иннервации.** В норме накопление и опорожнение мочевого пузыря обеспечиваются слаженным взаимодействием вегетативной и соматической нервной системы. Сокращение детрузора обеспечивается парасимпатической иннервацией посредством ацетилхолинизированной стимуляции M<sub>2</sub>- и M<sub>3</sub>-рецепторов. И наоборот, симпатическая нервная система с помощью норадреналина снижает тонус детрузора и сокращает шейку мочевого пузыря, создавая предпосылки для накопления мочи. Произвольное сокращение поперечно-полосатого сфинктера уретры и мышц тазового дна находится под контролем соматической нервной системы, опосредованным взаимодействием ацетилхолина с никотиновыми рецепторами. Высшими нервными центрами являются продолговатый, средний мозг и кора. Нарушение физиологических процессов на любом из перечисленных уровней при-

водит к произвольным сокращениям детрузора и появлению симптомов ГМП [13].

3. **Эстрогеновый дефицит.** Недостаток женских половых гормонов в постменопаузе ассоциирован с высокой восприимчивостью к инфекциям [14] и атрофией слизистой оболочки, что приводит к появлению ирритативных симптомов [15].

4. **Анатомические изменения.** Генитальный пролапс и гиперплазия простаты могут приводить к обструкции нижних мочевых путей и обуславливать симптомы ГМП. Высокое внутрипузырное давление при мочеиспускании в сочетании со слабым потоком мочи может привести к развитию ирритативной симптоматики, с одной стороны, а остаточный объем мочи на фоне затрудненного опорожнения – к инфекционно-воспалительным изменениям – с другой [13]. Оба состояния вызывают симптомы накопления мочевого пузыря. Другими причинами обструкции могут быть: фимоз, стриктуры уретры, инородные тела, опухоль мочевого пузыря и детрузорно-сфинктерная диссинергия.

5. **Прием ряда лекарственных средств:** α1-адреноблокаторы, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента,

Таблица 1. Типы мускариновых рецепторов и их распределение в тканях

Типы рецепторов	Локализация
M <sub>1</sub>	Головной мозг (кора, гиппокамп), железы, симпатические ганглии
M <sub>2</sub>	Сердце, задний мозг, гладкая мускулатура
M <sub>3</sub>	Гладкая мускулатура, железы, головной мозг
M <sub>4</sub>	Базальные отделы переднего мозга, стриатум
M <sub>5</sub>	Черная субстанция

Таблица 2. Аффинность антимускариновых препаратов к разным типам мускариновых рецепторов (по K.Ikeda и соавт., 2002) [18]

Название	M <sub>1</sub>	M <sub>2</sub>	M <sub>3</sub>	M <sub>4</sub>	M <sub>5</sub>
Солифенацин	7,6	6,9	8,0	–	–
Оксibuтинин	8,7	7,8	8,9	8,0	7,4
Толтеродин	8,8	8,0	8,5	7,7	7,7
Троспиум	9,1	9,2	9,3	9,0	8,6

блокаторы кальциевых каналов, аналоги  $\gamma$ -аминомасляной кислоты, ингибиторы моноаминоксидазы типа В, миорелаксанты, статины, литий, нейролептики, нестероидные противовоспалительные препараты, парасимпатомиметики, селективные ингибиторы обратного захвата серотонина, агонисты серотонина и симпатомиметики. В группе пожилых больных по возможности лечение данными препаратами должно быть прекращено. Помимо этого препараты с потенциальными диабетогенными эффектами (кортикостероиды, статины,  $\beta$ -адреноблокаторы, тиазидные диуретики, клозапин или оланзапин) могут вызывать недержание мочи вследствие потери центрального контроля над мочевым пузырем [16].

Таким образом, ГМП – это синдром, являющийся вторичным по отношению к ряду урологических, гинекологических и неврологических заболеваний, а также может быть вызван приемом лекарственных препаратов. Клиницисту следует рассматривать коморбидного больного с подобным недугом через призму мультисистемного подхода и индивидуализированной медицины.

Основным направлением лечения больных с ГМП служит медикаментозная терапия, а именно – М-холинблокаторы, таргетными точками применения которых являются М-холинорецепторы. Данных видов рецепторов выделено пять, преимущественное распределение по органам и структурам отражено в табл. 1.

Так, в гладких миоцитах детрузора располагаются  $M_2$ -рецепторы, доля которых составляет 80%, и  $M_3$ -рецепторы – 20%. Но именно последние отвечают за непосредственное сокращение мочевого пузыря, в то время как  $M_2$ -рецепторы участвуют в этом процессе опосредованно – через аденилатциклазу посылают импульсы к симпатической нервной системе, к  $V_3$ -рецепторам, которые ответственны за состояние покая (фазу накопления мочевого пузыря). Получая сигнал от  $M_2$ -рецепторов,  $V_3$ -рецепторы прекращают свое действие, и создаются предпосылки для сокращения детрузора. Кроме того, в последние десятилетия появились данные о том, что в патогенезе ГМП могут принимать участие не только  $M_2/M_3$ -рецепторы детрузора, но также и другие типы мускариновых рецепторов, расположенных на клетках уротелия и в субуротелиальном пространстве [17].

В настоящее время в Российской Федерации антимускариновыми препаратами, доступными для лечения больных с ГМП, являются оксибутирин, толтеродин, солифенацин и троспиум. Данные лекарственные средства имеют ряд различий и прежде всего – по сродству к мускариновым рецепторам (табл. 2).

Максимальным сродством ко всем типам мускариновых рецепторов обладает троспиум. Как и толтеродин, он относится к неселективным антимускариновым препаратам с одинаковой аффинностью ко всем рецепторам. Оксибутирин и солифенацин имеют крайне высокое сродство к  $M_3$ -рецепторам, более выраженное, чем к  $M_2/M_5$ -рецепторам, причем с небольшим отличием между  $M_3$ - и  $M_1/M_4$ -рецепторами. Таким образом, критерию максимального сродства к  $M_3$ - и  $M_2$ -рецепторам (располагающимся в гладкомышечных элементах мочевого пузыря и играющим ведущую роль в сокращении детрузора) из представленных препаратов отвечает троспиум. Это позволяет предположить его более высокую эффективность в ослаблении симптомов ГМП.

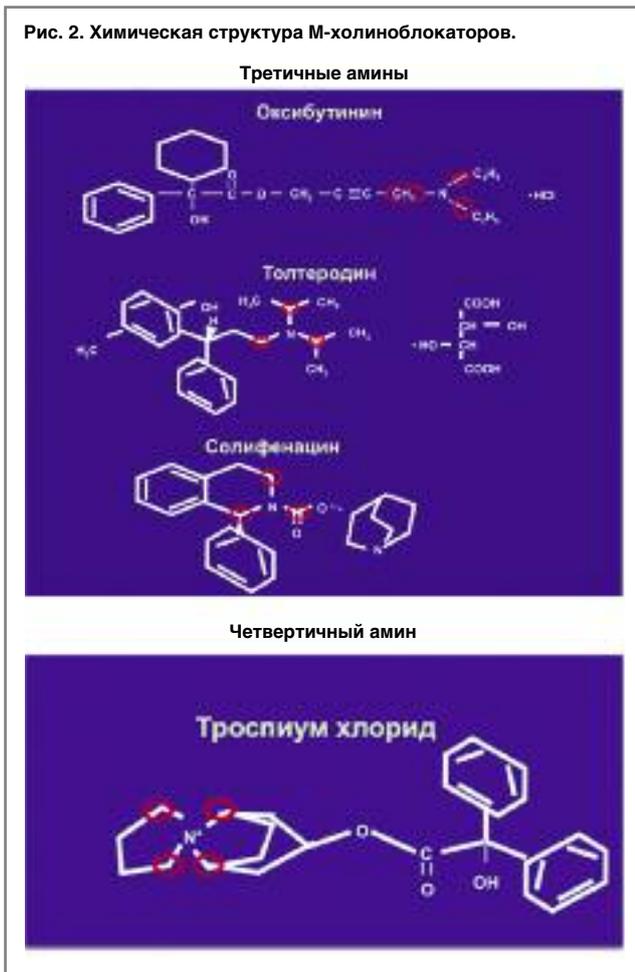
Следующим важным различием антимускариновых препаратов являются их физико-химические свойства. Так, оксибутирин, толтеродин и солифенацин являются третичными аминами в отличие от троспиума – четвертичного аммониевого соединения (рис. 2).

На рис. 2 показано, что третичные амины – нейтральные вещества, в то время как четвертичный – имеет положительный заряд. Данная особенность делает троспиум гидрофильным препаратом, тогда как оксибутирин, толтеродин и солифенацин являются липофильными. Олеофильность позволяет легче проникать через клеточные мембраны. Данное свойство необходимо учитывать при назначении лечения мультиморбидным больным пожилого возраста. Так, троспиум, обладая гидрофильностью, практически не проникает через гематоэнцефалический барьер и не приводит к развитию побочных эффектов со стороны центральной нервной системы (ЦНС). Подтверждения этому можно найти в мировой литературе.

В открытом проспективном исследовании А.Pietzko и соавт. (1994 г.) у здоровых добровольцев после перорального или внутривенного применения троспиума либо оксибутина оценивали изменения электрической активности головного мозга. Количественная оценка многоканальной электроэнцефалограммы показала статистически значимое снижение активности  $\alpha$ - и  $\beta$ -ритмов только после приема оксибутина [19].

В работе I.Katz и соавт. (1998 г.) оценивали когнитивный дефицит у пожилых пациентов на фоне приема оксибутина. Авторы подчеркивают, что данное лекарственное средство может вызывать дополнительное снижение интеллекта у больных старшего возраста. Врач, назначающий подобные препараты, должен отслеживать когнитивный статус каждого пациента [20].

Рис. 2. Химическая структура М-холиноблокаторов.



К.Womack, К.Heilman (2003 г.) описали клинический случай. Женщине 46 лет в связи с симптомами ГМП был назначен толтеродин в стандартной дозе. На фоне проводимого лечения пациентка перестала отмечать urgentные позывы и недержание мочи, однако отметила снижение памяти. По данным вербального теста Хопкинса, показатели когнитивного статуса значительно улучшились через 1 мес после отмены толтеролина. Авторы пришли к выводу, что либо когнитивная дисфункция является общим результатом лечения толтеролином (а при отсутствии тестирования остается нераспознанной), либо причина – абберантный метаболизм препарата или повышенная чувствительность к нему вследствие зарождающейся болезни Альцгеймера [21].

Позднее точка зрения о негативном влиянии третичных аминов на когнитивную функцию была подтверждена в клинко-экспериментальной работе E.Callegari и соавт. (2011 г.). Крысам вводили 5-гидроксиметил-толтеродин, дарифенацин, оксибутинин, солифенацин, толтеродин или троспиум подкожно. Через 1 ч после инъекции определяли концентрацию исследуемого препарата в плазме, головном мозге и цереброспинальной жидкости. Данные биологические субстанции были выбраны потому, что побочные эффекты со стороны ЦНС связаны с селективностью лекарственного средства к подтипам мускариновых рецепторов и способностью активного вещества пересекать гематоэнцефалический барьер, где Р-гликопротеин играет ведущую роль в ограничении проницаемости. По результатам работы оказалось, что проницаемость головного мозга была низкой для холиноблокаторов, являющихся субстратами Р-гликопротеина (5-гидроксиметил-толтеродин, дарифенацин и троспиум), и значительной для остальных (оксибутинин, солифенацин и толтеродин) [22].

Таким образом, у пожилых коморбидных больных назначение гидрофильного четвертичного амина – троспиума позволяет свести к минимуму такие побочные эффекты, как снижение интеллекта, памяти и спутанности сознания.

Кроме того, говоря о гидрофильности, нельзя не отметить, что троспиум на 80% выводится с мочой. Данная особенность позволяет активному веществу воздействовать не только на нервную систему, но и на уротелий. На сегодняшний день функция эпителия мочевого пузыря остается до конца невыясненной. Достоверно известно, что эта структура содержит ряд рецепторов, включая М-холинорецепторы, и способна модулировать действия ряда медиаторов. Так, при растяжении уротелий может выделять аденозинтрифосфат, который стимулирует С-волокна и активирует патологическую афферентную импульсацию. Такие сигналы воспринимаются ЦНС как позыв к мочеиспусканию [23]. Кроме того, уротелий синтезирует ацетилхолин, непосредственно активирующий М-холинорецепторы. При избыточном синтезе данного медиатора нервными окончаниями он может депонироваться в уротелии, а затем вновь выделяться из него, вызывая сокращения детрузора [24]. Таким образом, прямое воздействие на мускариновые рецепторы уротелия способно подавлять спонтанные сокращения гладких миоцитов. Данная парадигма находит подтверждение в экспериментальной работе Y.Kim и соавт. (2005 г.), когда карбахолом крысам создавали детрузорную гиперактивность. После этого в моче грызунов вводили мочу здоровых людей, принимавших троспиум, толтеродин или оксибутинин. Исследование показало, что спонтанные сокращения детрузора блокировались только мочой субъектов, использовавших троспиум [25].

Следующей особенностью троспиума является отсутствие метаболизма в печени, так как не обнаружено его взаимодействия с изоферментами цитохрома Р450.

Цитохром Р450 – общее название ферментов семейства Р450. Система цитохрома Р450 участвует в окислении многочисленных эндогенных и экзогенных соединений. Ферменты этой группы играют важную роль в обмене стероидов, желчных и ненасыщенных жирных кислот, фенольных метаболитов, а также в нейтрализации лекарств [26]. Все М-холиноблокаторы, используемые для купирования симптомов ГМП, за исключением троспиума, метаболизируются ферментами цитохрома Р450: либо СYP2D6, либо СYP3A4 [27–29]. Известен факт, что препараты дарифенацин, фезотеродин, оксибутинин, пропиверин, солифенацин и толтеродин следует применять с осторожностью вместе с ингибиторами СYP2D6 и СYP3A4, такими как хинидин, пароксетин или кетоконазол [30, 31]. Однако информация об ингибирующем эффекте М-холиноблокаторов по отношению к остальным семи основным человеческим цитохромам, опосредующим 90% всего метаболизма лекарственных цитохромных средств, ограничена [32]. Мультиморбидные больные часто получают полифармакотерапию. В тех случаях, когда несколько лекарственных средств в печени метаболизируются одним ферментом, им приходится вступить в конкурентную связь за активный центр этого биокатализатора. Результатом может быть изменение действия препаратов. Троспиум лишь в малой степени может подвергаться метаболизму в печени. Вероятность его фармакокинетического взаимодействия с другими лекарственными средствами минимальна.

Подводя итоги, надо подчеркнуть, что лечение пожилых людей с ГМП должно рассматриваться не как купирование изолированного урологического синдрома, а как часть общего состояния мультиморбидных больных с полифармакотерапией. С этой точки зрения троспиум имеет несколько уникальных преимуществ: наибольшее среди всех антимускариновых препаратов сродство к М<sub>2</sub>/М<sub>3</sub>-рецепторам,

отсутствие метаболизма в печени и конкуренции с другими лекарственными средствами, высокую концентрацию в моче и непосредственное действие на уротелий, слабое проникновение через гематоэнцефалический барьер и высокую частоту побочных эффектов со стороны ЦНС.

#### Литература/References

1. Van den Akker M, Buntinx F, Metsemakers JF et al. Multimorbidity in general practice: prevalence, incidence, and determinants of co-occurring chronic and recurrent diseases. *J Clin Epidemiol* 1998; 51 (5): 367–75.
2. <http://www.who.int/ageing/ageing-global-strategy-draft1-ru.pdf>
3. Верткин А.Л., Скотников А.С. Коморбидность. Лечащий врач. 2013; 8: 66–8. / Vertkin A.L., Skotnikov A.S. Komorbidnost. Lechashchiy vrach. 2013; 8: 66–8. [in Russian]
4. Von Stillfried D, Czihal T, Leibner M. Development of urology due to the demographic change. *Praxisforum Urologie*. Leipzig. 29.09.2012.
5. Ouslander JG, Kane RL, Abrass IB. Urinary incontinence in elderly nursing home patients. *JAMA* 1982; 248: 1194–8.
6. Diokno AC, Estanol MVC, Ibrahim IA et al. Prevalence of urinary incontinence in community dwelling men: a cross sectional nationwide epidemiological survey. *Int Urol Nephrol* 2007; 39: 129–36.
7. Wu JM, Vaughan CP, Goode PS et al. Prevalence and trends of symptomatic pelvic floor disorders in U.S. women. *Obstet Gynecol* 2014; 123: 141–8.
8. Stewart WF, Van Rooyen JB, Cundiff GW et al. Prevalence and burden of overactive bladder in the United States. *W J Urol* 2003; 20: 327–36.
9. Irwin DE, Milsom I, Hunskaar S et al. Population-based survey of urinary incontinence, overactive bladder, and other lower urinary tract symptoms in five countries: results of the EPIC study. *Eur Urol* 2006; 50 (6): 1306–14.
10. Brown JS, McGhan WF, Chokroverty S. Comorbidities associated with overactive bladder. *Am J Manag Care* 2000; 6 (Suppl. 11): S574–9.
11. Rubin EB, Buehler AE, Halpern SD. States Worse Than Death Among Hospitalized Patients With Serious Illnesses. *JAMA Intern Med* 2016; 176 (10): 1557–9. DOI: 10.1001/jamainternmed.2016.4362
12. Лушникова Е.Л., Непомнящих Л.М., Неймарк А.И. и др. Роль структурно-функциональных изменений гладкомышечных клеток детрузора и предстательной железы в развитии гиперактивного мочевого пузыря. Фундаментальные исследования. 2012; 5 (1): 68–73. / Lushnikova E.L., Nepomniashchikh L.M., Neimark A.I. i dr. Rol' strukturno-funktsional'nykh izmeneniy gladkomyshechnykh kletok detruzora i predstatel'noi zhelezy v razvitiy giperaktivnogo mochevogo puzyria. *Fundamental'nye issledovaniya*. 2012; 5 (1): 68–73. [in Russian]
13. Коршунова Е.С. Диагностика и лечение симптомов нижних мочевых путей у больных болезнью Паркинсона в сочетании и без доброкачественной гиперплазии простаты. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2006. / Korshunova E.S. Diagnostika i lechenie simptomov nizhnikh mochevykh putei u bol'nykh bolezniyu Parkinsona v sochetanii i bez dobrokachestvennoi giperplazii prostaty. *Avtooref. dis. ... kand. med. nauk. M., 2006*. [in Russian]
14. Lütthje P, Hirschberg AL, Brauner A. Estrogenic action on innate defense mechanisms in the urinary tract. *Maturitas* 2014; 77 (1): 32–6. DOI: 10.1016/j.maturitas.2013.10.018
15. Robinson D, Cardozo L, Milsom I et al. Oestrogens and overactive bladder. *Neurourol Urodyn* 2014; 33 (7): 1086–91. DOI: 10.1002/nau.22464
16. Yamaguchi C, Sakakibara R, Uchiyama T et al. Overactive bladder in diabetes: a peripheral or central mechanism? *Neurourol Urodyn* 2007; 26 (6): 807–13.
17. Mansfield KJ, Liu L, Mitchelson FJ et al. Muscarinic receptor subtypes in human bladder detrusor and mucosa, studied by radioligand binding and quantitative competitive RT-PCR: changes in ageing. *Br J Pharm* 2005; 144: 1089–99.
18. Ikeda K, Kobayashi S, Suzuki M et al. M3 receptor antagonism by the novel antimuscarinic agent solifenacin in the urinary bladder and salivary gland. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch Pharmacol* 2002; 366: 97–103.
19. Pietzko A, Dimpfel W, Schwantes U, Topfmeier P. Influences of trospium chloride and oxybutynin on quantitative EEG in healthy volunteers. *Eur J Clin Pharmacol* 1994; 47: 337–43.
20. Katz IR, Sands LP, Bilker W et al. Identification of medications that cause cognitive impairment in older people: the case of oxybutynin chloride. *J Am Geriatr Soc* 1998; 46 (1): 8–13.
21. Womack KB, Heilman KM. Tolterodine and memory: dry but forgetful. *Arch Neurol* 2003; 60 (5): 771–3.
22. Callegari E, Malhotra B, Bungay PJ et al. A comprehensive non-clinical evaluation of the CNS penetration potential of antimuscarinic agents for the treatment of overactive bladder. *Br J Clin Pharmacol* 2011; 72 (2): 235–46. DOI: 10.1111/j.1365-2125.2011.03961.x
23. Ferguson DR, Kennedy I, Burton TJ. ATP is released from rabbit urinary bladder epithelial cells by hydrostatic pressure changes – a possible sensory mechanism? *J Physiol* 1997; 505: 503–11.
24. Hanna-Mitchell AT, Beckel JM, Barbadora S et al. Non-neuronal acetylcholine and urinary bladder urothelium. *Life Sci* 2007; 80: 2298–302.
25. Kim Y, Yoshimura N, Masuda H et al. Intravesical instillation of human urine after oral administration of trospium, tolterodine and oxybutynin in a rat model of detrusor overactivity. *BJU Int* 2005; 97: 400–3.
26. Ortiz de Montellano, Paul R. Cytochrome P450: structure, mechanism, and biochemistry. 3rd ed. New York: Kluwer Academic/Plenum Publishers, 2005.
27. Guay DRP. Clinical pharmacokinetics of drugs used to treat urge incontinence. *Clin Pharmacokinet* 2003; 42: 1243–85.
28. Ohtake A, Saitoh C, Yuyama H. Pharmacological characterization of a new antimuscarinic agent, solifenacin succinate, in comparison with other antimuscarinic agents. *Biol Pharm Bull* 2007; 30: 54–8.
29. Chapple CR, Khullar V, Gabriel Z. The effects of antimuscarinic treatments in overactive bladder: an update of a systematic review and meta-analysis. *Eur Urol* 2008; 54: 543–62.
30. Crewe HK, Lennard MS, Tucker GT. The effect of selective serotonin re-uptake inhibitors on cytochrome P450D6 (CYP2D6) activity in human liver microsomes. 1992/09/01 ed. *Br J Clin Pharmacol* 1992; 34: 262–5.
31. Yaich M, Popon M, Médard Y. In-vitro cytochrome P450 dependent metabolism of oxybutynin to N-deethyloxybutynin in humans. *Pharmacogenetics* 1998; 8 (5): 449–51.
32. Zanger UM, Schwab M. Cytochrome P450 enzymes in drug metabolism: regulation of gene expression, enzyme activities, and impact of genetic variation. *Pharmacol Ther* 2013; 138: 103–41.

#### СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

**Коршунова Екатерина Сергеевна** – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. ФГБУ «НМИЦ радиологии», доц. каф. урологии ФГБУ ДПО ЦГМА, врач-уролог ФГБНУ НЦН. E-mail: e\_korshunova@mail.ru  
**Коршунов Максим Николаевич** – канд. мед. наук, доц. каф. урологии ФГБУ ДПО ЦГМА, зав. андрологической лаб. РНЦРКЭ ЗАО «Поклоение NEXT»

# Применение новой усовершенствованной модели уретрального катетера в лечении и профилактике основных патологических состояний органов мочевыделительной системы

А.О.Васильев<sup>✉1</sup>, А.В.Говоров<sup>1</sup>, М.Г.Шнейдерман<sup>2</sup>, П.И.Быков<sup>1</sup>, Ю.А.Ким<sup>1</sup>, Д.Ю.Пушкар<sup>1</sup>

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

<sup>2</sup>ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И.Кулакова» Минздрава России. 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4

<sup>✉</sup>alexvasilyev@me.com

С момента первого клинического применения и по сегодняшний день уретральный катетер является одним из самых востребованных медицинских изделий. Будь то кратковременная катетеризация или длительное дренирование мочевого пузыря, уретральный катетер является неотъемлемой частью лечебного процесса практически во всех нозологиях. При всей потенциальной пользе нахождения уретрального катетера в полости мочевого пузыря может приводить к формированию бактериальной колонизации, образованию камней и вторичной бактериемии, а также способствовать росту резистентности к антибактериальным препаратам. Сохраняющийся высокий процент нозокомиальной инфекции, обусловленной дренированием мочевого пузыря, предусматривает ряд требований к уретральному катетеру: он должен быть прост в использовании, удобен в применении для пациента и медицинского персонала, а также по возможности снижать потенциальный риск инфицирования органов мочевыделительной системы. Внедрение уретральных катетеров, импрегнированных антибактериальными, противомикробными и антисептическими препаратами, в значительной степени способствовало снижению частоты катетер-ассоциированной инфекции. В данной статье описан собственный опыт применения новых моделей уретрального катетера в снижении риска и профилактике развития катетер-ассоциированной инфекции органов мочевыделительной системы.

**Ключевые слова:** уретральный катетер, новая модель, осложнения, катетер-ассоциированная инфекция.

**Для цитирования:** Васильев А.О., Говоров А.В., Шнейдерман М.Г. и др. Применение новой усовершенствованной модели уретрального катетера в лечении и профилактике основных патологических состояний органов мочевыделительной системы. Consilium Medicum. 2018; 20 (7): 46–50. DOI: 10.26442/2075-1753\_2018.7.46-50

## Short survey

### Application of a new improved model of a urethral catheter in the treatment and prevention of major pathological conditions of the urinary system

A.O.Vasilyev<sup>✉1</sup>, A.V.Govorov<sup>1</sup>, M.G.Schneiderman<sup>2</sup>, P.I.Bykov<sup>1</sup>, Yu.A.Kim<sup>1</sup>, D.Yu.Pushkar<sup>1</sup>

<sup>1</sup>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;

<sup>2</sup>V.I.Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology of the Ministry of Health of the Russian Federation. 117997, Russian Federation, Moscow, ul. Akademika Oparina, d. 4

<sup>✉</sup>alexvasilyev@me.com

#### Abstract

From the time of the first clinical application to the present day, the urethral catheter is one of the most sought-after medical devices. Whether short-term catheterization or prolonged drainage of the bladder, the urethral catheter is an integral part of the treatment process in almost all nosologies. With all the potential benefits, finding a urethral catheter in the bladder cavity can lead to the formation of bacterial colonization, the formation of stones and secondary bacteremia, and to promote the growth of resistance to antibacterial drugs. The continuing high rate of nosocomial infection due to bladder drainage involves a number of requirements for the urethral catheter: it should be easy to use, convenient for patient and medical personnel, and, if possible, reduce the potential risk of infection of the urinary system. The introduction of urethral catheters impregnated with antibacterial, antimicrobial and antiseptic drugs significantly contributed to a decrease in the incidence of catheter-associated infection. This article describes the experience of using new models of the urethral catheter in reducing the risk and preventing the development of catheter-associated infection of the urinary system.

**Key words:** urethral catheter, new model, complications, catheter-associated infection.

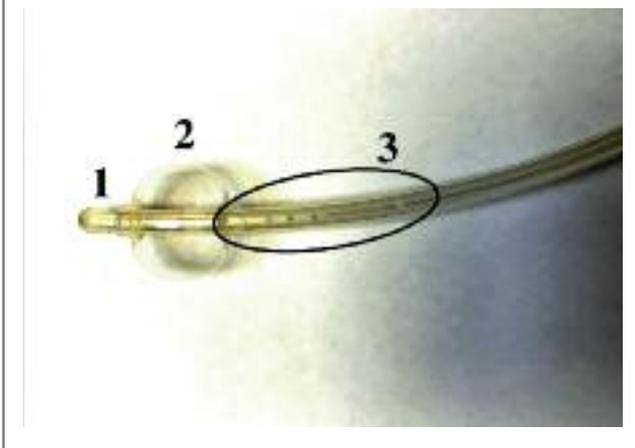
**For citation:** Vasilyev A.O., Govorov A.V., Schneiderman M.G. et al. Application of a new improved model of a urethral catheter in the treatment and prevention of major pathological conditions of the urinary system. Consilium Medicum. 2018; 20 (7): 46–50. DOI: 10.26442/2075-1753\_2018.7.46-50

#### Введение

Первые упоминания об использовании «специальной трубки» для отведения мочи из мочевого пузыря относят к 30-м годам до н.э. В то время при изготовлении уретральных катетеров использовали шкуру животных и стебли растений, чуть позже в производстве стали применять различные металлы (свинец, бронза, медь, олово и др.). Жесткие уретральные катетеры, выполненные из серебра, пользовались большой популярностью вплоть до середины XIX в.

Получение патента на вулканизацию резины в 1851 г. привело к массовому производству «изогнутых» катетеров из пластичных материалов [1]. Используя технологию, впервые описанную E.Ballenger, в 1929 г. F.Foley (1891–1966) разработал мягкий латексный самоудерживающийся катетер, который поначалу применялся лишь с гемостатической целью после ряда урологических операций [2]. Внедрение новых современных пластичных материалов привело к созданию широкого спектра урологических катетеров, тем не ме-

**Рис. 1.** Усовершенствованная модель разработанного уретрального катетера: 1 – рентгеноконтрастный проксимальный конец; 2 – баллон; 3 – увеличенное количество перфоративных отверстий для более интенсивного орошения и/или отведения экссудата (размер – 18 Fr).



**Рис. 2.** Пример поперечного среза уретрального катетера, применяемого в ходе дренирования мочевого пузыря.



нее базовая конфигурация катетера Foley осталась неизменной. В конце 1960-х годов С.Vard был представлен латексный урологический катетер с тефлоновым покрытием, а также силиконовый катетер, обеспечивающий, по мнению автора, низкую частоту инкрустации солями. Опыт клинического применения показал, что чистые силиконовые катетеры были жесткими, а внутрипузырные баллоны легко разрушались из-за недостаточной эластичности. В качестве альтернативы были введены силиконовые катетеры с эластомерным покрытием латекса, обладающие гибкостью и прочностью латекса, а также долговечностью силикона [1]. В настоящее время широкое применение находят уретральные катетеры, изготовленные из силикона, поливинилхлорида, пластика, латекса, покрытого политетрафторэтиленом или гидрогелем, и др. Несмотря на широкий выбор клинически доступных уретральных катетеров, риск катетер-ассоциированной инфекции мочевыводящих путей (КАИМП) по-прежнему высок. Начиная с 2016 г. на кафедре урологии ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И.Евдокимова» при участии ФГБУ «НМИЦ АГП им. акад. В.И.Кулакова» ведется активная работа по внедрению в клиническую практику разработанных новых моделей уретрального катетера с возможностью контролируемого орошения слизистой оболочки мочеиспускательного канала [3, 4]. Полученные промежуточные данные показали хорошую переносимость, а также эффективность новой модели уретрального катетера в снижении риска КАИМП у пациентов с кратковременным и длительным дренированием мочевого пузыря [5, 6]. В этой статье описан опыт применения усовершен-

ствованной модели уретрального катетера с возможностью интенсивного орошения слизистой оболочки мочеиспускательного канала растворами антисептических средств и/или отведения экссудата (рис. 1) за счет увеличенного числа перфоративных отверстий.

## Материалы и методы

В исследование по изучению эффективности предложенной модели уретрального катетера были включены 56 человек. Критериями включения явились пациенты:

- а) мужского пола старше 40 лет;
  - б) у которых мочевого пузыря был дренирован на срок 5 дней и более;
  - в) подписавшие информированное согласие.
- Критериями исключения явились пациенты:
- а) с цистостомой;
  - б) принимающие уросептики (в том числе растительного происхождения);
  - в) имевшие в течение календарного месяца, предшествующего данному исследованию, урогенитальную инфекцию или инвазивное вмешательство на органах мочевыделительной системы;
  - г) с аллергической реакцией на силикон и/или применяемый в ходе ирригации антисептический раствор.

Средний возраст больных составил  $68,5 \pm 3,5$  года. Из общего числа пациентов, включенных в исследование, в 26 случаях дренирование мочевого пузыря было обусловлено перенесенным оперативным лечением, в 18 – в связи с развитием острой или хронической задержки по поводу гиперплазии предстательной железы, у 12 – с целью контроля за диурезом. В основной группе ( $n=30$ ) дренирование мочевого пузыря осуществлялось при помощи новой модели уретрального катетера, в контрольной ( $n=25$ ) – стандартного двух- или трехпросветного уретрального катетера. Во всех случаях уретральный катетер был выполнен из 100% силикона.

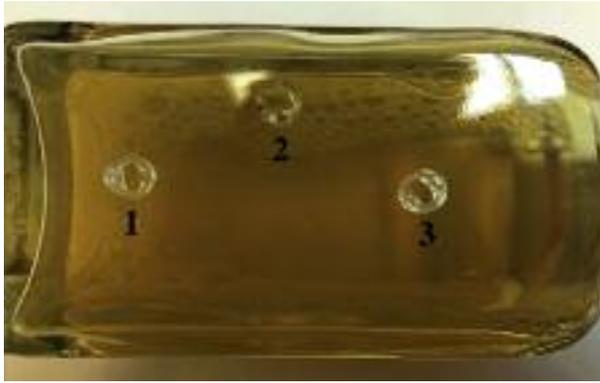
В качестве антисептического раствора для орошения был использован 0,1% водный раствор хлоргексидина биглюконата. Орошение проводилось не реже 2 раз в день путем одномоментного введения 20 мл раствора по специальному «рабочему» каналу уретрального катетера. Возможность механического удаления бактериальных частиц из мочеиспускательного канала предопределила цель проводимого исследования – оценку степени формирования биопленки на наружной поверхности уретрального катетера. Для этого в стерильных условиях осуществляли забор сегмента уретрального катетера (поперечный срез толщиной 0,1–0,15 см); после промывания в изотоническом растворе и высушивания при комнатной температуре полученный сегмент был размещен на питательной среде чашки Петри (рис. 2, 3).

Для выделения бактерий нами была применена универсальная питательная среда CLED, поддерживающая рост как грамотрицательных, так и грамположительных бактерий. Благодаря ингибированию феномена роения протеев и изменению цвета среды CLED проводилось разделение полученных изолятов по степени ферментирования лактозы. Инокулированные чашки Петри были инкубированы в условиях обычной атмосферы при температуре  $37^\circ\text{C}$  в течение 24 ч. В 3 случаях из основной и 5 – из контрольной группы был отмечен слабый рост микроорганизмов, препятствующий оценке и выделению культур в чистом виде, в связи с чем инкубация была продлена до 36 и 48 ч соответственно. После окончания инкубации посевов осуществлялся учет результатов с определением морфологических типов выделенных культур и их концентрации на площади  $1,5 \text{ см}^2$ .

## Результаты и обсуждения

Уретральный катетер является одним из основных источников внутрибольничной инфекции. После его уста-

**Рис. 3. Чашка Петри с питательной средой, на поверхности размещены: 1 – поперечный сегмент трехпросветного уретрального катетера; 2 – двухпросветного уретрального катетера; 3 – новой модели уретрального катетера.**



новки на внутренней и наружной поверхности прибора может происходить бактериальная адгезия, предусматривающая постепенный рост и миграцию бактерий вдоль стенок катетера и приводящая к образованию биологической пленки. По мнению J.Costerton [7], более 65% инфекций в настоящее время обусловлено биопленками – скоплением микроорганизмов и их внеклеточных продуктов, формирующих структурное сообщество на какой-либо поверхности. В урологической практике формирование биопленки может происходить на уретральных катетерах, мочеприемниках, пенильных протезах, инородных телах в мочевом пузыре и др. Биопленка состоит из 3 слоев:

- 1) связующий – плотно прикрепленный к поверхности ткани или биоматериалу, например уретральному катетеру;
- 2) основной слой компактных микроорганизмов;
- 3) поверхностный – обращенный в просвет, из которого происходит освобождение свободно мигрирующих (планктонных) микроорганизмов (рис. 4).

Микробные клетки внутри биопленки хорошо защищены от механического смывания потоком мочи, а также от антисептиков и антибиотиков [8].

Разработка новых современных материалов и методов покрытия уретрального катетера, а также пероральный прием антибактериальных препаратов позволили снизить адгезию свободно циркулирующих бактериальных частиц и как следствие – уменьшить частоту КАИМП [10, 11]. По мнению B.Niel-Weise и P. van den Broek, развитие местной воспалительной реакции чаще фиксируется при использовании уретральных катетеров из природной резины, реже – латексных и силиконовых катетеров [12]. Риск развития аллергической реакции чаще наблюдается при дренировании мочевого пузыря уретральным катетером из латекса, чем при применении уретрального катетера из силикона, являющегося более биосовместимым. Выбор силиконового

катетера также предпочтителен при длительной катетеризации за счет снижения риска инкрустации солями [13].

К дополнительным мерам профилактики риска развития КАИМП следует отнести использование биоцидов и антибиотиков в составе материалов, из которых изготовлен уретральный катетер. Тонкий слой полимерного матрикса, покрывающий поверхность катетера, может способствовать дозированному высвобождению препарата в мочу. По данным J.Brosnahan и соавт. [14], применение уретрального катетера с антибактериальным покрытием в срок до 7 дней снижает частоту развития бактериурии. Покрытие из оксида серебра также может снижать частоту развития бактериурии при кратковременном дренировании за счет преципитации белков мембран бактерий и замедления процессов колонизации.

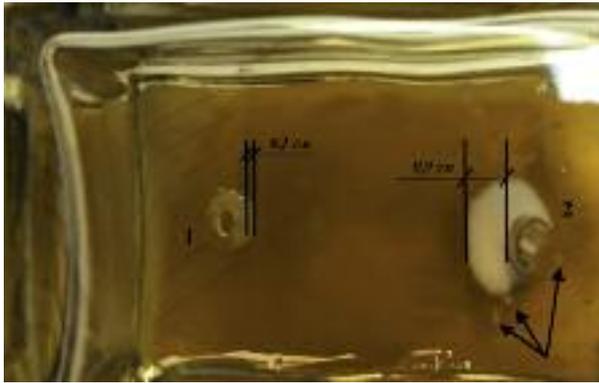
Вместе с тем массовое внедрение в клиническую практику уретральных катетеров, покрытых антисептическими или антимикробными препаратами, побудило ряд клиницистов провести исследования по оценке сравнительной эффективности клинически доступных катетеров. Полученные в ходе работы результаты оказались противоречивыми. Самыми масштабными из всех существующих на сегодняшний день следует считать опубликованные в 2012 г. R.Pickard и соавт. [15, 16] данные многоцентрового рандомизированного контролируемого исследования (the CATNETER trial), в котором описывается частота развития КАИМП у пациентов при использовании разных типов уретральных катетеров с антимикробным покрытием. В исследовании были включены 7102 пациента, из которых 2097 установлен латексный уретральный катетер, покрытый серебром (1-я группа), 2153 – мочевого пузыря был дренирован силиконовым уретральным катетером, покрытым нитрофураном (2-я группа), у 2144 человек – латексный уретральный катетер, покрытый политетрафторэтиленом (3-я группа, контрольная). Длительность дренирования мочевого пузыря не превышала 14 дней. Нахождение уретрального катетера 14 дней и более, по мнению авторов, связано с увеличением скорости развития симптоматической КАИМП во всех 3 группах, однако разница была статистически незначимой:  $p=0,83$  и  $p=0,19$  для 1 и 2-й групп соответственно. Во 2-й группе отмечена более низкая скорость развития бактериурии ( $p=0,001$ ). Авторами сделан вывод, согласно которому использование катетеров с серебряным покрытием не приводит к уменьшению числа случаев симптоматической КАИМП.

D.Desai и соавт. [17], исследуя адгезивную способность *Escherichia coli* при применении уретральных катетеров, покрытых оксидом серебра и фурацилином, пришли к выводу, что эффективность их использования достигается лишь в первые 5 дней, а снижение адгезии *E. coli* к поверхности уретрального катетера не приводит к значимому уменьшению числа симптоматической КАИМП. По мнению S.Rani и соавт. [18], *Proteus mirabilis* уже в течение первых 48 ч образует на внутренней поверхности уретрального катетера кристаллическую биопленку. Благодаря биосинтезу штам-

**Рис. 4. Формирование биопленки из свободно мигрирующих клеток [9].**



Рис. 5. Чашка Петри с питательной средой (инкубация в течение 24 ч при температуре 37°C): 1 – новая модель уретрального катетера; 2 – стандартный трехходовой уретральный катетер.



Примечание. Стрелками указана колонизация.

ма BS-1 бактерии *Kocuria rosea* в 2014 г. С.Kumar и P.Sujitha [19] удалось разработать «антибиопленку» с включением серебряных гликонаночастиц (AgNPs) размером до 12 нм. Данное покрытие проявило эффективную антиадгезивную и антимикробную активность в отношении *E. coli* и *Staphylococcus aureus*.

D. de Ridder и соавт. [20] была доказана эффективность уретральных катетеров с гидрофильным покрытием в снижении частоты инфицирования мочевыводящих путей при интермиттирующей катетеризации (64% по сравнению с 82% в контрольной группе). Однако при более поздних исследованиях не было получено статистически значимых различий в отношении симптоматической КАИМП при длительном (6 нед) дренировании мочевого пузыря уретральным катетером с гидрофильным покрытием [21]. Ряд клинически доступных уретральных катетеров, покрытых гепарином, гентином (горечавка фиолетовая + хлоргексидин) или триклозаном, также могут быть использованы для снижения риска КАИМП. Проведенные исследования *in vitro* и *in vivo* на животных моделях показали хорошую антиадгезивную активность перечисленных компонентов, однако их эффективность ставится многими авторами под сомнение [22, 23].

Анализ результатов применения усовершенствованной модели уретрального катетера показал хорошую переносимость, отсутствие аллергических реакций и дизурических явлений после удаления уретрального катетера. Средний срок нахождения уретрального катетера в обеих группах составлял 5 дней и более. После удаления прибора в обеих группах восстановлено самостоятельное мочеиспускание; объем остаточной мочи не превышал 20 мл. Частота дизурии (малообъемное мочеиспускание, учащенное мочеиспускание, жжение и резь при мочеиспускании) в первые сутки после удаления катетера была выше в контрольной группе. Данный факт может трактоваться как положительное воздействие, оказываемое орошением слизистой уретры. Статистически значимой разницы в группах больных с восстановленным мочеиспусканием не выявлено ( $p > 0,05$ ).

Проведенный бактериологический анализ показал, что установка уретрального катетера в контрольной группе пациентов сопровождалась более сильной контаминацией ( $p < 0,05$ ) его поверхности по сравнению с основной группой (рис. 5).

Новая модель уретрального катетера наряду с меньшей колонизацией бактериями лучше противостояла формированию биопленки, состоящей из 2 и более видов микроорганизмов. В большинстве случаев колонизация была отмечена у *Enterococcus faecalis*, *Pseudomonas aeruginosa* и *E. coli*. Помимо *E. faecalis* наиболее сильными продуцентами биопленок при бактериологическом исследовании яви-

лись *P. mirabilis* и *Candida tropicalis*. Колонизация уретрального катетера патогенными микроорганизмами в последующем имела решающее значение при развитии КАИМП в исследованных группах больных. Симптоматическая КАИМП (лихорадка 38°C и выше, боль и дизурические явления) имела место у 3 (10%) больных из основной и 7 (28%) – из контрольной группы ( $p < 0,05$ ). В данной группе преобладали бактерии из группы первичных патогенов  $10^4$  КОЕ/мл для *E. coli*, а выделенные патогенные бактерии не превышали диагностически значимый титр. Клинически значимым уровнем бактериурии в мочевых путях считался титр  $10^3$  КОЕ/мл.

## Выводы

Проведенный анализ показал, что в настоящее время нет общего мнения по поводу того, какой уретральный катетер использовать в каждой конкретной ситуации. Выбор уретрального катетера зависит от индивидуальных предпочтений, а подчас от наличия того или иного катетера в отделении стационара или поликлиники. Разработанные и внедренные в клиническую практику меры, снижающие риск инфицирования мочевыводящих путей, позволили сократить частоту КАИМП. Тем не менее частота инфекционных осложнений по-прежнему остается высокой. Сложность терапии катетер-ассоциированной инфекции заключается в том, что микроорганизмы образуют биологические пленки, что позволяет им быть более устойчивыми к антибактериальным средствам. В настоящее время совместно с ФГБУ «НМИЦ АГП им. акад. В.И.Кулакова» в рамках гранта Российского научного фонда ведется активная работа по внедрению в клиническую практику разработанной и усовершенствованной модели уретрального катетера для профилактики и лечения катетер-ассоциированных инфекций. Уже сейчас можно отметить, что применение новой модели уретрального катетера позволяет сократить процент внутрибольничной инфекции, снизить послеоперационный койко-день и, как следствие – уменьшить экономические затраты.

Работа выполнена при поддержке Российского научного фонда, соглашение №16-15-00233.

## Литература/References

- Carr HA. A short history of the Foley catheter: from handmade instrument to infection-prevention device. *J Endourol* 2000; 14 (1): 5–8.
- Foley FEB. Cystoscopic prostatectomy: a new procedure: preliminary report. *J Urol* 1929; 21: 289–306.
- Пушкарь Д.Ю., Сухих Г.Т., Шнейдерман М.Г. и др. Патент, регистрационный номер 2015105711 «Способ лечения и профилактики воспалительных процессов мочеиспускательного канала в раннем или позднем послеоперационном периодах». / Pushkar' D.Yu., Suhikh G.T., Shnejderman M.G. i dr. Patent, registracionnyj nomer 2015105711 «Sposob lecheniya i profilaktiki vospalitel'nyh processov mocheispuskatel'nogo kanala v rannem ili pozdnem posleoperacionnom periodah». [in Russian]
- Пушкарь Д.Ю., Сухих Г.Т., Шнейдерман М.Г. и др. Патент, регистрационный номер 2015105715 «Урологический катетер». / Pushkar' D.Yu., Suhikh G.T., Shnejderman M.G. i dr. Patent, registracionnyj nomer 2015105715 «Urologicheskij kate-ter». [in Russian]
- Васильев А.О., Говоров А.В., Рева И.А. и др. Альтернативные подходы к профилактике и лечению послеоперационных осложнений путем внедрения в практику новых моделей урологического катетера. *Урология*. 2016; 6: 5–10. / Vasil'ev A.O., Govorov A.V., Reva I.A. i dr. Al'ternativnye podhody k profilaktike i lecheniyu posleoperacionnyh oslozhnenij putem vnedreniya v praktiku novyh modelej urologicheskogo kate-tera. *Urologiya*. 2016; 6: 5–10. [in Russian]
- Васильев А.О., Говоров А.В., Ширяев А.А. и др. Роль уретрального катетера в развитии катетер-ассоциированной инфекции мочевыводящих путей. *Урология*. 2017; 6: 107–11. / Vasil'ev A.O., Govorov A.V., Shiryayev A.A. i dr. Rol' uretral'nogo kate-tera v razviti-i kate-ter-associirovannoj infekcii mochevodyashchih putej. *Urologiya*. 2017; 6: 107–11. [in Russian]
- Costerton JW. Cystic fibrosis pathogenesis and the role of biofilms in persistent infection. *Trends Microbiol* 2001; 9 (2): 50–2.

8. Tenke P, Kovacs B, Bjerklund Johansen TE et al. European and Asian guidelines on management and prevention of catheter-associated urinary tract infections. *Int J Antimicrob Agents* 2008; 31 (1): 68–78.
9. Переланова Т.С. Значение инфекций, обусловленных образованием биопленок, в урологической практике. Эффективная фармакотерапия. 2013; 37 (4): 18–27. / Perelanova T.S. Znachenie infekcij, obuslovlennyh obrazovaniem bioplenok, v urologicheskoj praktike. *Effektivnaya farmakoterapiya*. 2013; 37 (4): 18–27. [in Russian]
10. Denstedt JD, Wollin TA, Reid G. Biomaterials used in urology: Current issues of biocompatibility, infection, and encrustation. *J Endourol* 1998; 12 (6): 493–500.
11. Nickel JC, McLean RJC. Bacterial biofilms in urology. *Infect Urol* 1998; 11: 169–75.
12. Niel-Weise BS, van den Broek PJ. Urinary catheter policies for long-term bladder drainage. *Cochrane Database Syst Rev* 2005; 25: CD004201.
13. Stickler DJ. Biomaterials to prevent nosocomial infections: is silver the gold standard? *Curr Opin Infect Dis* 2000; 13: 389–93.
14. Brosnahan J, Jull A, Tracy C. Types of urethral catheters for management of short-term voiding problems in hospitalised adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2004; 1: CD004013.
15. Pickard R, Lam T, MacLennan G et al. Antimicrobial catheters for reduction of symptomatic urinary tract infection in adults requiring short-term catheterisation in hospital: a multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2012; 1 (9857): 1927–35.
16. Pickard R, Lam T, MacLennan G et al. Types of urethral catheter for reducing symptomatic urinary tract infections in hospitalised adults requiring short-term catheterisation: multicentre randomised controlled trial and economic evaluation of antimicrobial and antiseptic-impregnated urethral catheters (the CATHETER trial). *Health Technol Assess* 2012; 16 (47): 1–197.
17. Desai DG, Liao KS, Cevallos ME. Silver or nitrofurazone impregnation of urinary catheters has a minimal effect on uropathogen adherence. *J Urol* 2010; 184 (6): 2565–71.
18. Rani SA, Celeri C, Najafi R et al. Irrigation with N,N-dichloro-2,2-dimethylaurine (NVC-422) in a citrate buffer maintains urinary catheter patency in vitro and prevents encrustation by *Proteus mirabilis*. *Urolithiasis* 2016; 44 (3): 247–56.
19. Kumar CG, Sujitha P. Green synthesis of Kocuran-functionalized silver glyconanoparticles for use as antibiofilm coatings on silicone urethral catheters. *Nanotechnology* 2014; 25 (32): 325101.
20. De Ridder DJ, Everaert K, Fernández LG et al. Intermittent catheterisation with hydrophilic-coated catheters (SpeediCath) reduces the risk of clinical urinary tract infection in spinal cord injured patients: a prospective randomised parallel comparative trial. *Eur Urol* 2005; 48 (6): 991–5.
21. Sarica S, Akkoc Y, Karapolat H et al. Comparison of the use of conventional, hydrophilic and gel-lubricated catheters with regard to urethral micro trauma, urinary system infection, and patient satisfaction in patients with spinal cord injury: a randomized controlled study. *Eur J Phys Rehabil Med* 2010; 46 (4): 473–9.
22. Lange D, Elwood CN, Choi K et al. Uropathogen interaction with the surface of urological stents using different surface properties. *J Urol* 2009; 182 (3): 1194–200.
23. Hachem R, Reitzel R, Borne A et al. Novel antiseptic urinary catheters for prevention of urinary tract infections: correlation of in vivo and in vitro test results. *Antimicrob Agents Chemother* 2009; 53 (12): 5145–9.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

**Васильев Александр Олегович** – канд. мед. наук, ассистент каф. урологии ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И.Евдокимова». E-mail: alexvasilyev@me.com

**Говоров Александр Викторович** – д-р мед. наук, проф. каф. урологии ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И.Евдокимова». E-mail: dr.govorov@gmail.com

**Шнейдерман Михаил Григорьевич** – канд. мед. наук, акушер-гинеколог, врач гинекологического отделения восстановительного лечения ФГБУ «НМИЦ АГП им. акад. В.И.Кулакова». E-mail: innamike@lni.net

**Быков Павел Игоревич** – ординатор каф. урологии ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И.Евдокимова». E-mail: dr.bykov.pavel@gmail.com

**Ким Юрий Александрович** – ординатор каф. урологии ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И.Евдокимова». E-mail: dockimyura@gmail.com

**Пушкарь Дмитрий Юрьевич** – чл.-кор. РАН, проф., зав. каф. урологии ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И.Евдокимова». E-mail: pushkardm@mail.ru

# Возможности применения тадалафила в лечении сексуальных расстройств

А.Ю.Цуканов✉, А.С.Кутуков

ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Минздрава России. 644043, Россия, Омск, ул. Ленина, д. 12  
✉tsoukanov2000@mail.ru

Тадалафил – первый ингибитор фосфодиэстеразы 5-го типа пролонгированного действия, применяемый в терапии эректильной дисфункции. Препарат доказал свою эффективность в лечении эректильной дисфункции различной этиологии и тяжести. В то же время он имеет ряд других терапевтических эффектов, благодаря чему рекомендуется к применению в случаях коморбидной эректильной дисфункции. Обладая высокой безопасностью, тадалафил является препаратом выбора для большого числа пациентов с эректильными расстройствами.

**Ключевые слова:** тадалафил, эректильная дисфункция, расстройства эякуляции.

**Для цитирования:** Цуканов А.Ю., Кутуков А.С. Возможности применения тадалафила в лечении сексуальных расстройств. Consilium Medicum. 2018; 20 (7): 51–55. DOI: 10.26442/2075-1753\_2018.7.51-55

## Review

### Therapeutic potential of tadalafil use in sexual disorders treatment

A.Yu. Tsukanov✉, A.S. Kutukov

Omsk State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation. 644043, Russian Federation, Omsk, ul. Lenina, d. 12  
✉tsoukanov2000@mail.ru

#### Abstract

Tadalafil is the first long acting phosphodiesterase 5 inhibitor that is used in erectile dysfunction treatment. The effectiveness of its use was shown in treatment of erectile dysfunction of various etiology and severity. At the same time the medication has other therapeutic effects, therefore its use is recommended in patients with comorbid erectile dysfunction. As it is highly safe, tadalafil is the treatment of choice for many patients with erectile dysfunction.

**Key words:** tadalafil, erectile dysfunction, ejaculation disorders.

**For citation:** Tsukanov A.Yu., Kutukov A.S. Therapeutic potential of tadalafil use in sexual disorders treatment. Consilium Medicum. 2018; 20 (7): 51–55. DOI: 10.26442/2075-1753\_2018.7.51-55

Эректильная дисфункция (ЭД) – весьма распространенное заболевание, существенно ухудшающее качество жизни пациента и его партнерши [6]. Сопутствующие ЭД депрессия, патологии оргазма и эякуляции являются потенцирующими компонентами и влияют на сексуальные отношения в целом [15, 22, 29]. Так, при наличии ЭД у мужчины партнер зачастую указывает на уменьшение либидо, поскольку от полового акта ожидает отрицательный сексуальный опыт. Аналогично преждевременная эякуляция (ПЭ) затрудняет получение оргазма партнером, что способствует возникновению стресса. Подобных расстройств можно избежать или свести их к минимуму при своевременном обращении за медицинской помощью по поводу сексуальной дисфункции.

Большинство ингибиторов фосфодиэстеразы 5-го типа (ИФДЭ-5) в связи с короткой продолжительностью действия используется по требованию [10]. Тадалафил является ингибитором продолжительного действия, высокая эффективность которого сохраняется на протяжении 36 ч и при этом не зависит от приема пищи [6, 15]. Препарат благоприятно переносится пациентами с ЭД [6]. Период полураспада тадалафила в крови составляет 17,5 ч, что существенно превышает данный показатель у других препаратов ИФДЭ-5 и дает возможность при регулярном приеме 1 раз в день сохранить клинический эффект препарата, способствующий восстановлению естественной (не имеющей четкого планирования) сексуальной активности [22].

Данные метаанализов при оценке по шкале Международного индекса эректильной функции продемонстрировали сопоставимую эффективность при применении тадалафила 1 раз в день или при приеме по требованию, однако ежедневное использование имеет ряд преимуществ [3, 19]. Нежелательные эффекты приема тадалафила одинаково часто имели место при разных вариантах дозирования, но

в то же время пациенты, регулярно использующие тадалафил 1 раз в день, отмечали более редкие головные боли и тошноту. Предполагается, что данные побочные явления вызваны перепадом максимальной концентрации тадалафила в плазме крови, который нивелируется режимом дозирования 1 раз в день [19]. Пациенты, ежедневно принимающие тадалафил, были успешны в завершении полового акта в 84% случаев [16]. Также они отмечали более высокую частоту утренних эрекций, что благоприятно сказывалось на их уверенности в себе [24]. Разделяя время применения лекарства и близость, пациент может ощущать большую веру в свои возможности и готовность к половому акту, что достигается эффективной концентрацией препарата при ежедневном приеме. Соответственно, при надлежащей схеме дозирования помимо улучшения эректильной функции ежедневный прием может оказать положительное влияние на психоэмоциональные аспекты и некоторые сопутствующие заболевания.

#### Эректильная дисфункция и депрессия

Многие мужчины с ЭД испытывают беспокойство, имеют депрессивные симптомы, связанные с сексуальной активностью, следовательно, избегают отношений. Взаимосвязь качества жизни и ЭД была продемонстрирована в ряде исследований [31, 42]. Кроме этого, в связи с негативной реакцией партнера у мужчин с ЭД может развиваться реактивная депрессия на почве снижения самооценки и утраты уверенности. Формируется порочный круг, в котором депрессия увеличивает риск ЭД, а ЭД может ухудшать течение депрессии [31]. Доказано, что успешное лечение ЭД уменьшает выраженность депрессивной симптоматики, и, соответственно, препятствует развитию реактивной депрессии [30, 50]. Межнациональное исследование, проведенное в Бразилии, Италии, Японии и Малайзии, также

выявило положительную ассоциацию депрессивных симптомов с умеренной или тяжелой степенью ЭД [32].

В то же время достаточно сложно определить, что является раньше – депрессия или ЭД. В этиологии последней следует учитывать сосудистые, гормональные, неврологические и психологические элементы. Поэтому ЭД увеличивает последующий риск развития депрессии через несколько возможных механизмов, которые также включают органические и поведенческие факторы [26]. ЭД и депрессия имеют общую патофизиологическую основу – эндотелиальная дисфункция и неспецифическое воспаление [20, 51], гипогонадизм [49], гипопролактинемия [8]. Также отмечалось, что ЭД и депрессия имеют ряд общих факторов риска, среди которых можно отметить такие сопутствующие заболевания, как артериальная гипертензия, гиперлипидемия, сахарный диабет, метаболический синдром, сердечно-сосудистые и цереброваскулярные заболевания [25]. Приблизительно у 86% пациентов с ЭД и АГ выявлены симптомы тревоги и депрессии, коррелирующие с тяжестью и длительностью сексуальной дисфункции [43].

В ряде исследований было продемонстрировано, что эффективное своевременное лечение ЭД ИФДЭ-5 способно приводить к уменьшению выраженности депрессивных симптомов или полностью предотвратить их появление [5, 17, 29]. У мужчин с диагностированными депрессивными расстройствами и принимающих по этому поводу антидепрессанты обнаруживается несколько различных типов сексуальной дисфункции, включающих измененное сексуальное желание, оргазмическую и эякуляторную дисфункции (аноргазмия, болезненный оргазм, задержанная эякуляция, проблемы с эрекцией), патологию сексуального возбуждения и снижение сексуальной удовлетворенности [31]. В Кохрановском обзоре 2013 г. зафиксировано, что мужчины с антидепрессантиндуцированной ЭД, получавшие ИФДЭ-5 (силденафил или тадалафил), улучшили эректильную функцию по сравнению с плацебо. При этом отмечено, что пациенты, получавшие тадалафил, чаще сообщали об улучшенной эректильной функции (относительный риск 11,50; 95% доверительный интервал 3,03–43,67) [31].

### Сопутствующие нарушения эякуляции и оргазма

Проведенные исследования среди пациентов, получавших тадалафил, продемонстрировали ряд улучшений в сфере эякуляторной функции и патологии оргазма. Стоит отметить, что оргазм и эякуляция являются разными физиологическими механизмами, связанными с сексуальным удовлетворением. Наличие эякуляции не всегда переживание оргазма [33, 44]. Исследование D.Raduch и соавт. среди 12 тыс. мужчин с ЭД показало: 36% пациентов имеют нормальную оргазмическую функцию и 42% – удовлетворительную эякуляцию, что свидетельствует о распространенности данной проблемы среди взрослых мужчин [46], – и продемонстрировало важность дифференциации между эякуляторной дисфункцией и патологией оргазма. Достижение оргазма и нормальной эякуляции так же важно, как и качество эрекции при определении мужской сексуальной удовлетворенности [46]. Терапия тадалафилом в дозе 10 или 20 мг способствует субъективному улучшению эякуляторной и оргазмической функции (по сравнению с плацебо): в группе лечения 66% пациентов с тяжелыми расстройствами эякуляции сообщили об улучшении по сравнению с 36% в группе плацебо ( $p < 0,001$ ). Соответственно, отмечается улучшение при приеме тадалафила у 66% пациентов с выраженным расстройством оргазма, тогда как в группе плацебо улучшение было отмечено в 35% случаев ( $p < 0,001$ ) [47]. Исследование ковариативной модели A.Sontag и соавт. показало усиление сексуальной уверенности мужчин, которые получали 20 мг тадалафила по требованию в течение 12 нед, происходящее как непо-

средственно через улучшение эректильной функции, так и косвенно благодаря улучшенной спонтанности [30]. Увеличение сексуальной уверенности отмечено у 77% мужчин посредством улучшения качества эрекции. Исследование F.Giuliano и соавт. продемонстрировало значительное улучшение эякуляции, оргазма, общую удовлетворенность и эректильную функцию у пациентов, ежедневно получавших 5 мг тадалафила в течение 12 нед [41]. Стоит отметить, что данные исследования [41, 47, 48] подразумевали в понятии эякуляторной функции ПЭ/замедленную эякуляцию, изменения выраженности ощущений, а также отсутствие способности эякулировать, при этом наиболее распространенной патологией являлось преждевременное семяизвержение.

Около 30% мужчин в мире страдают от ПЭ [36, 39]. Международное общество сексуальной медицины (International Society for Sexual Medicine, ISSM) определяет ПЭ как эякуляцию, которая всегда или почти всегда возникает до либо в течение примерно 1 мин после проникновения во влагалище (интравагинальное латентное время эякуляции, IELT) для первичных форм, или когда наблюдается клинически значимое снижение IELT до 3 мин либо меньше для приобретенных форм [1]. При этом мужчина не способен контролировать эякуляцию и испытывает по этому поводу стресс, разочарование и избегает близости. Ранее предполагались психогенно-опосредованные причины в основе ПЭ, но за последние годы получены новые данные о генетической, соматической и нейробиологической этиологии ранней эякуляции, в их числе: гиперчувствительность головки полового члена, гиперактивность n. pudendi, центральные нарушения серотониновой нейротрансмиссии, заболевания щитовидной железы, ЭД, простатит и синдром хронической тазовой боли (СХТБ) [1]. В 30–50% случаев ПЭ сопутствует ЭД, а приобретенная ПЭ зачастую является вследствие ЭД [9, 23].

В определенных ситуациях ПЭ и ЭД формируют порочный круг. При попытке мужчины контролировать эякуляцию рефлекторно уменьшается уровень возбуждения (что может вызвать потерю эрекции), или, желая достигнуть эрекции, он пытается увеличить возбуждение, что может вызвать ранний финиш. Часть пациентов с ПЭ первично имеют ЭД и при попытке контролировать эякуляцию или ускорить ее сокращают либо предотвращают полноценный половой акт. Отсутствие контроля над эякуляцией способствует развитию реактивной ЭД из-за беспокойства и снижения уверенности в своих силах, возникающих на фоне удовлетворительной сексуальной активности [37].

Сопутствующая ЭД является усугубляющим фактором ПЭ: в исследовании С.МаMahon мужчины с легкой степенью ЭД и ПЭ демонстрировали средние величины IELT ниже, чем группа без ЭД (11 и 18 соответственно) [15]. В то же время группа пациентов с ПЭ и ЭД демонстрирует более тяжелый вариант течения каждого заболевания, испытывает более низкую сексуальную удовлетворенность и хуже отвечает на лечение ПЭ [21]. Терапия ПЭ включала поведенческие методы, местные анестетики, антагонисты  $\alpha$ -адренергических рецепторов, трициклические антидепрессанты и селективные ингибиторы обратного захвата серотонина [4, 27–30, 37–39]. Анализ 17 плацебо-контролируемых исследований, в которых суммарно 2581 участник принимал тадалафил в различных дозах (5, 10 и 20 мг) на протяжении 12 нед, показал, что в дозировках 10 и 20 мг препарат достоверно улучшал эякуляцию и оргазмическую функцию [28]. Отечественные исследования подтверждают возникновение вторичной ПЭ на фоне ЭД и положительную коррекцию ПЭ у 67% мужчин с данной патологией, принимавших тадалафил, а также свидетельствуют об улучшении эректильной функции [38–40]. Терапевтический эффект, возможно, достигается благодаря оксиду азота, который оказывает



тормозящее действие в процессе эякуляции. ИФДЭ-5 вызывают повышение уровня оксида азота и циклического уровня монофосфата гуанозина в медиальной преоптической области и паравентрикулярном ядре гипоталамуса (центральные мозговые звенья, участвующие в эрекции), что приводит к снижению периферического симпатического тона и ингибированию эякуляции [2]. L.Ozcan и соавт. подтвердили данную теорию, зафиксировав увеличение концентрации оксида азота в плазме крови и значительное улучшение IELT при приеме 5 мг тадалафила в течение 1 мес [18].

### Дополнительные терапевтические цели

Благодаря селективному ингибированию ФДЭ-5 тадалафил способен расслаблять гладкую мускулатуру, поэтому препарат рекомендован Управлением по контролю пищевых продуктов и лекарств в США для лечения симптомов нижних мочевых путей с доброкачественной гиперплазией предстательной железы и ЭД [27, 28]. В основе данного действия предполагаются снижение внутрипростатического рефлюкса [12] и увеличение интенсивности дренирования семенных пузырьков [14]. Эффект обуславливается действием тадалафила не только на ФДЭ-5, но и на другие изоферменты ФДЭ (3А, 4А и В, 5А и 11А), расположенные в гладкомышечных волокнах и железистом эпителии [45]. Внутрипростатический рефлюкс мочи в периуретральной и переходных областях предстательной железы является основным патогенетическим механизмом, приводящим к хронизации воспалительного процесса в железе, который может переходить на периферическую зону железы, формируя СХТБ [13]. Расслабление гладкой мускулатуры предстательной железы и спонтанная активность семенных пузырьков, а следовательно, ускорение дренирования этих желез, позволяют снизить ретроградное распространение воспаления при рефлюксе и элиминировать его продукты [16]. В ряде исследований благодаря данным механизмам в группе тадалафила наблюдали уменьшение выраженности ассоциированной с простатитом болезненной эякуляции [46, 48]. Также имеются сведения о снижении симптомов нижних мочевых путей, уменьшении гипертрофических (застойных) изменений предстательной железы и улучшении качества спермы помимо выраженного улучшения сексуальной функции при длительном лечении тадалафилом в низкой дозировке (по 5 мг в течение 3 мес). Данная схема терапии достоверно улучшает показатели спермограммы [14, 49]: отмечалось увеличение концентрации и общего количества сперматозоидов, их подвижности, объема эякулята и концентрации фруктозы семенной плазмы [14]. Однако стоит отметить, что тадалафил в терапевтическом диапазоне оказывает тормозящее влияние на изоферменты ФДЭ-11, участвующие в регуляции сперматогенеза, а высокие дозировки могут привести к патоспермии [7, 11, 34]. Возможно, стоит назначать тадалафил в низких дозах пациентам, планирующим зачатие, с ЭД и сопутствующим СХТБ, поскольку это способно принести дополнительную пользу.

Препарат Динамико Лонг от компании «Тева» является первым генериком тадалафила, применяется для лечения ЭД. Производится в Израиле в соответствии с современными стандартами качества и требований к лекарственным средствам\*. Благодаря препарату возможна спонтанная интимная близость, поскольку его действие может продолжаться до 36 ч [38]. Таким образом, если пациент принял препарат вечером в пятницу, сексуальные отношения могут состояться в любое время до утра воскресенья, что освобождает от планирования расписания интимной жизни [38]. Препарат Динамико Лонг рекомендуется применять за 30 мин до планируемой интим-

ной близости [52], при этом у 1/3 пациентов клинический эффект может быть достигнут уже через 16 мин [53].

Грамотная терапия и персонализированный подход в каждом случае ЭД способны оказывать положительное влияние на сопутствующие заболевания, но верно и обратное. Врачи должны тщательно анализировать состояние сексуального здоровья мужчин, отмечая наличие либо отсутствие эректильной функции. Уменьшение либидо, исчезновение спонтанности, патология эякуляции и оргазма негативно сказываются как на физическом, так и психологическом здоровье пациента, представляя угрозу и для отношений с партнером.

### Литература/References

- Althof SE, McMahon CG, Waldinger MD et al. An update of the International Society of Sexual Medicine's guidelines for the diagnosis and treatment of premature ejaculation (PE). *J Sex Med* 2014; 11 (6): 1392–422. DOI: 10.1111/jsm.12504
- Alwaal A, Breyer BN, Lue TF. Normal male sexual function: emphasis on orgasm and ejaculation 2015; 104 (5): 1051–60. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2015.08.033 [in Russian]
- Bansal UK, Jones C, Fuller TW et al. The Efficacy of Tadalafil Daily vs on Demand in the Treatment of Erectile Dysfunction: A Systematic Review and Meta-analysis. *Urology* 2017. pii: S0090-4295(17)30905-6. DOI: 10.1016/j.urolgy.2017.08.031
- Choi H, Kim JH, Shim JS et al. Comparison of the efficacy and safety of 5-mg once-daily versus 5-mg alternate-day tadalafil in men with erectile dysfunction and lower urinary tract symptoms. *Int J Impot Res* 2015; 27 (1): 33–7. DOI: 10.1038/ijir.2014.19
- Chou PS, Chou WP, Chen MC et al. Newly diagnosed erectile dysfunction and risk of depression: a population-based 5-year follow-up study in Taiwan. *J Sex Med* 2015; 12 (3): 804–12. DOI: 10.1111/jsm.12792.
- 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: 3418–32.
- Corona G, Petrone L, Mannucci E et al. Psycho-biological correlates of rapid ejaculation in patients attending an andrologic unit for sexual dysfunctions. *Eur Urol* 2004; 46: 615–22. DOI: 10.1016/j.eururo.2004.07.001
- Corona G, Wu FC, Rastrelli G et al. Low prolactin is associated with sexual dysfunction and psychological or metabolic disturbances in middle-aged and elderly men: the European Male Aging Study (EMAS). *J Sex Med* 2014; 11 (1): 240–53. DOI: 10.1111/jsm.12327
- El-Sakka AI. Severity of erectile dysfunction at presentation: effect of premature ejaculation and low desire. *Urology* 2008; 71 (1): 94–8. DOI: 10.1016/j.urolgy.2007.09.006
- Grimsley SJ, Khan MH, Jones GE. Mechanism of Phosphodiesterase 5 inhibitor relief of prostatitis symptoms. *Med Hypotheses* 2007; 69 (1): 25–6. DOI: 10.1016/j.mehy.2006.11.040
- Hellstrom WJ, Overstreet JW, Yu A et al. Tadalafil has no detrimental effect on human spermatogenesis or reproductive hormones. *J Urology* 2003; 170 (3): 887–91. DOI: 10.1097/01.ju.0000081053.97792.da
- Kirby RS, Lowe D, Bultitude MI, Shuttleworth KE. Intra-prostatic urinary reflux: an aetiological factor in bacterial prostatitis. *Br J Urology* 1982; 54 (6): 729–31. DOI: 10.1111/j.1464-410X.1982.tb13635.x
- La Vignera S, Condorelli RA, Mongioi LM, Calogero AE. Chronic Administration of Tadalafil Improves the Symptoms of Patients with Amicrobial MAOI: An Open Study. *Int J Endocrinol* 2017; 2017: 3848545. DOI: 10.1155/2017/3848545
- La Vignera S, Vicari E, Condorelli R et al. Hypertrophic-congestive and fibro-sclerotic ultrasound variants of male accessory gland infection have different sperm output. *J Endocrinol Invest* 2011; 34 (10): e330–e335. DOI: 10.1007/BF03346729
- McMahon C.G. Original research – ejaculatory disorders: Screening for Erectile Dysfunction in Men with Lifelong Premature Ejaculation. Is the Sexual Health Inventory for Men (SHIM) Reliable? *J Sex Med.* 2009; 6 (2): 567-573. DOI: 10.1111 / j.1743-6109.2008.01092.x
- McMahon C. Comparison of Efficacy, Safety, and Tolerability of On – Demand Tadalafil and Daily Dosed Tadalafil for the Treatment of Erectile Dysfunction. *J Sex Med* 2005; 2 (3): 415-427. DOI: 10.1111 / j.1743-6109.2005.20360.x
- Nicolosi A, Moreira ED, Villa M, Glasser DB. A population study of the association between sexual function, sexual satisfaction and depressive symptoms in men. *J Affect Dis* 2004; 82: 235–43. DOI: 10.1016/j.jad.2003.12.008
- Ozcan L, Polat EC, Onen E et al. Effects of tadalafil 5 mg dosed once daily in men with premature ejaculation. *Urol Int* 2017; 98 (2): 210–4. DOI: 10.1159/000445839
- Peng Z, Yang L, Dong Q et al. Efficacy and Safety of Tadalafil Once-a-Day versus Tadalafil On-Demand in Patients with Erectile Dysfunction: A Systematic Review and Meta-Analyses. *Urol Int* 2017; 99 (3): 343–52. DOI: 10.1159/000477496

\*Завод «Тева Фармацевтические Предприятия Лтд» (Кфар Саба, Израиль), на котором производится препарат ДИНАМИКО ЛОНГ, сертифицирован по стандарту GMP, который устанавливает требования к организации производства и контролю качества лекарственных средств для медицинского применения. Сертификат GMP-00491/18/IL от 31.01.2018.

20. Pizzi C, Manzoli L, Mancini S, Costa GM. Analysis of potential predictors of depression among coronary heart disease risk factors including heart rate variability, markers of inflammation, and endothelial function. *Eur Heart J* 2008; 29 (9): 1110–7. DOI: 10.1093/eurheartj/ehn137
21. Porst H, McMahon CG, Althof SE et al. Baseline characteristics and treatment outcomes for men with acquired or lifelong premature ejaculation with mild or no erectile dysfunction: integrated analyses of two phase 3 dapoxetine trials. *J Sex Med* 2010; 7 (6): 2231–42. DOI: 10.1111/j.1743-6109.2010.01820.x
22. Porst H, Gacci M, Büttner H et al. Tadalafil once daily in men with erectile dysfunction: an integrated analysis of data obtained from 1913 patients from six randomized, double-blind, placebo-controlled, clinical studies. *Eur Urol* 2014; 65 (2): 455–64. DOI: 10.1016/j.eururo.2013.09.037
23. Porst H, Montorsi F, Rosen RC et al. The premature ejaculation prevalence and attitudes (PEPA) survey: prevalence, comorbidities, and professional help-seeking. *Eur Urol* 2007; 51: 816–23. Discussion 824.
24. Rubio-Aurioles E, Porst H, Kim ED et al. A randomized open-label trial with a crossover comparison of sexual self-confidence and other treatment outcomes following tadalafil once a day vs. tadalafil or sildenafil on-demand in men with erectile dysfunction. *J Sex Med* 2012; 9 (5): 1418–29. DOI: 10.1111/j.1743-6109.2012.02667.x
25. Seftel AD, Sun P, Swindle R. The prevalence of hypertension, hyperlipidemia, diabetes mellitus and depression in men with erectile dysfunction. *J Urol* 2004; 171 (1): 2341–5.
26. Seidman SN, Roose SP, Menza MA et al. Treatment of erectile dysfunction in men with depressive symptoms: results of a placebo-controlled trial with sildenafil citrate. *Am J Psychiatry* 2001; 158 (10): 1623–30. DOI: 10.1176/appi.ajp.158.10.1623
27. Shabsigh R, Seftel AD, Rosen RC et al. Review of time of onset and duration of clinical efficacy of phosphodiesterase type 5 inhibitors in treatment of erectile dysfunction. *Urology* 2006; 68 (4): 689–96. DOI: 10.1016/j.urol.2006.05.009
28. Setter SM, Iltz JL, Fincham JE et al. Phosphodiesterase 5 inhibitors for erectile dysfunction. *Ann Pharmacother* 2005; 39 (7–8): 1286–95. DOI: 10.1345/aph.1E487
29. Shim YS, Pae CU, Cho KJ et al. Effects of daily low-dose treatment with phosphodiesterase type 5 inhibitor on cognition, depression, somatization and erectile function in patients with erectile dysfunction: a double-blind, placebo-controlled study. *Int J Impot Res* 2014; 26 (2): 76–80. DOI: 10.1038/ijir.2013.38
30. Sontag A, Ni X, Althof SE, Rosen RC. Relationship between erectile function and sexual self-confidence: a path analytic model in men being treated with tadalafil. *Int J Impot Res* 2014; 26 (1): 7–12. DOI: 10.1038/ijir.2013.31
31. Taylor MJ, Rudkin L, Bullemore-Day P et al. Strategies for managing sexual dysfunction induced by antidepressant medication. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; 5: CD003382. DOI: 10.1002/14651858.CD003382.pub3
32. Yafi FA, Jenkins L, Albersen M et al. Erectile dysfunction. *Nat Rev Dis Primers* 2016; 2: 16003. DOI: 10.1038/nrdp.2016.3
33. Wang R, Burnett AL, Heller WH et al. Selectivity of avanafil, a PDE5 inhibitor for the treatment of erectile dysfunction: implications for clinical safety and improved tolerability. *J Sex Med* 2012; 9 (8): 2122–9. DOI: 10.1111/j.1743-6109.2012.02822.x
34. Wayman C, Phillips S, Lunny C et al. Phosphodiesterase 11 (PDE11) regulation of spermatozoa physiology. *Int J Impot Res* 2005; 17 (3): 216–23. DOI: 10.1038/sj.ijir.3901307
35. Wrishko R, Sorsaburu S, Wong D et al. Safety, Efficacy, and Pharmacokinetic Overview of Low-Dose Daily Administration of Tadalafil. *J Sex Med* 2009; 6 (7): 2039–48. DOI: 10.1111/j.1743-6109.2009.01301.x
36. Ахведиани Н.Д. Лечение вторичной преждевременной эякуляции, связанной с эректильной дисфункцией. *Мед. совет.* 2016; 5: 94–7. / Ahvlediani N.D. Lechenie vtorichnoj prezhdvremennoj eyakulyacii, svyazannoj s erektil'noj disfunkciej. *Med. sovet.* 2016; 5: 94–7. [in Russian]
37. Буват Дж. Pathophysiology of premature ejaculation. *J Sex Med* 2011; 8 (4): 316–27. DOI: 10.1111/j.1743-6109.2011.02384.x
38. Верткин А.Л., Пушкарь Д.Ю., Тополянский А.В., Сегал А.С. Эректильная дисфункция. Лечащий врач. 2003; 7: 54–60. / Vertkin A.L., Pushkar' D.Yu., Topolyanskij A.V., Segal A.S. Erektily'naya disfunkciya. *Lechashchij vrach.* 2003; 7: 54–60. [in Russian]
39. Gandaglia G, Briganti A, Jackson G et al. A systematic review of the association between erectile dysfunction and cardiovascular disease. *Eur Urol* 2014; 65 (5): 968–78. DOI: 10.1016/j.eururo.2013.08.023
40. Гамидов С.И., Щербakov Д.В., Тажетдинов О.Х. и др. Эффективность тадалафила у пациентов с преждевременной эякуляцией в сочетании с эректильной дисфункцией. *Вестн. Рос. гос. мед. ун-та.* 2010; 6: 54–8. / Gamidov S.I., Shcherbakov D.V., Tazhetdinov O.H. i dr. Effektivnost' tadalafila u pacientov s prezhdvremennoj eyakulyaciej v sochetanii s erektil'noj disfunkciej. *Vestn. Ros. gos. med. un-ta.* 2010; 6: 54–8. [in Russian]
41. Giuliano F, Oelke M, Jungwirth A et al. Tadalafil Once Daily Improves Ejaculatory Function, Erectile Function, and Sexual Satisfaction in Men with Lower Urinary Tract Symptoms Suggestive of Benign Prostatic Hyperplasia and Erectile Dysfunction: Results from a Randomized, Placebo- and Tamsulosin-controlled, 12-Week Double-Blind Study. *J Sex Med* 2013; 10 (3): 857–865. DOI: 10.1111/j.sm.12039
42. Ефремов Е.А., Дорофеев С.Д., Панюшкин С.М., Бедретдинова Д.А. Сексуальные и психосоматические расстройства при хроническом простатите. *Мед. совет.* 2008; 9–10: 30–6. / Efremov E.A., Dorofeev S.D., Panyushkin S.M., Bedretdinova D.A. Seksual'nye i psihosomaticheskie rasstrojstva pri hronicheskom prostatite. *Med. sovet.* 2008; 9–10: 30–6. [in Russian]
43. Комлев Д.С., Ямлихина Е.Г., Сайфуллина Л.И. и др. Возможности медицинской коррекции психологического статуса пациентов с артериальной гипертензией с эректильной дисфункцией. *Мед. вестн. Башкортостана.* 2011; 6 (6): 53–7. / Komlev D.S., Yamlihina E.G., Sajfullina L.I. i dr. Vozmozhnosti medicinskoj korrekcii psihologicheskogo statusa pacientov s arterial'noj gipertenziej s erektil'noj disfunkciej. *Med. vestn. Bashkortostana.* 2011; 6 (6): 53–7. [in Russian]
44. Ключай В.В., Крупин В.Н. Роль психоэмоциональных нарушений в патогенезе эректильной дисфункции при цереброваскулярных заболеваниях. *Мед. альманах.* 2010; 2: 61–5. / Klochaj V.V., Krupin V.N. Rol' psichoemocional'nyh narushenij v patogeneze erektil'noj disfunkcii pri cerebrovaskulyarnyh zabolevaniyah. *Med. almanah.* 2010; 2: 61–5. [in Russian]
45. Corvasce A, Albino G, Leonetti T et al. Once-a-day Tadalafil administration improves the spermogram parameters in fertile patients. *Arch Ital Urol Androl* 2015; 87 (3): 210–3. DOI: 10.4081/aia.2015.3.210
46. Paduch DA, Bolyakov A, Beardsworth A, Watts SD. Factors associated with ejaculatory and orgasmic dysfunction in men with erectile dysfunction: analysis of clinical trials involving the phosphodiesterase type 5 inhibitor tadalafil. *BJU Int* 2012; 109 (7): 1060–7. DOI: 10.1111/j.1464-410X.2011.10504.x
47. Paduch DA, Bolyakov A, Polzer PK, Watts SD. Effects of 12 weeks of tadalafil treatment on ejaculatory and orgasmic dysfunction and sexual satisfaction in patients with mild to severe erectile dysfunction: integrated analysis of 17 placebo-controlled studies. *BJU Int* 2013; 111 (2): 334–43. DOI: 10.1111/j.1464-410X.2012.11656.x
48. Scranton RE, Goldstein I, Stecher VJ. Erectile dysfunction diagnosis and treatment as a means to improve medication adherence and optimize comorbidity management. *J Sex Med* 2013; 10 (2): 551–61. DOI: 10.1111/j.1743-6109.2012.02998.x
49. Хера М. Пациенты с синдромом дефицита тестостерона и депрессией. *Arch Esp Urol* 2013; 66 (7): 729–36. / Hera M. Pacienty s sindromom deficita testosterona i depressiej. *Arch Esp Urol* 2013; 66 (7): 729–36. [in Russian]
50. Shiri R, Koskimäki J, Tammela TL et al. Bidirectional relationship between depression and erectile dysfunction. *J Urol* 2007; 177 (2): 669–73. DOI: 10.1016/j.juro.2006.09.030
51. Yao F, Huang Y, Zhang Y et al. Subclinical endothelial dysfunction and low-grade inflammation play roles in the development of erectile dysfunction in young men with low risk of coronary heart disease. *Int J Androl* 2012; 35 (5): 653–9. DOI: 10.1111/j.1365-2605.2012.01273.x
52. Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения Динамико Лонг. / Instrukciya po primeneniyu lekarstvennogo preparata dlya medicinskogo primeneniya Dinamiko Long. [in Russian]
53. Porst H, Padma-Nathan H, Giuliano G et al. Efficacy of tadalafil for the treatment of erectile dysfunction at 24 and 36 hours after dosing: a randomized controlled trial. *Urology* 2003; 62: 121–125.

## СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Цуканов Антон Юрьевич – д-р мед. наук, проф., проф. каф. хирургических болезней и урологии ДПО ФГБОУ ВО ОмГМУ. E-mail: tsoukanov2000@mail.ru

Кутуков Андрей Сергеевич – ординатор каф. хирургических болезней и урологии ДПО ФГБОУ ВО ОмГМУ. E-mail: androkutukov@gmail.com

# Преупций – ненужный рудимент или важный орган?

Е.В.Кульчавеня✉

ФГБУ «Новосибирский научно-исследовательский институт туберкулеза» Минздрава России. 630040, Россия, Новосибирск, ул. Охотская, д. 81а; ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России. 630091, Россия, Новосибирск, Красный пр-т, д. 52 ✉urotub@yandex.ru

Приведен обзор литературы, посвященной роли преупция. Преупций с античных времен вызывал противоречивые чувства; некоторые народности считали необходимым выполнить обрезание в младенчестве, другие, как, например, древние греки, гордились своей крайней плотью. Длинная крайняя плоть считалась красивой, а обнаженная головка, напротив, неприличной. Подверженность крайней плоти целому ряду инфекционно-воспалительных заболеваний привела к выполнению циркумцизии как в лечебных, так и в профилактических целях. Среди заболеваний преупция встречаются также псориаз, лихеноидный склероз или склероатрофический лишай, красный плоский лишай и себорейная экзема. Фимоз, осложненный фиссурами, является высокодостоверным предиктором сахарного диабета. Не нашли статистической значимости различий в сексуальной чувствительности мужчин, обрезанных в младенчестве, и живущих с крайней плотью.

**Ключевые слова:** преупций, баланопостит, туберкулез, инфекции, передающиеся половым путем, циркумцизия.

**Для цитирования:** Кульчавеня Е.В. Преупций – ненужный рудимент или важный орган? Consilium Medicum. 2018; 20 (7): 56–60. DOI: 10.26442/2075-1753\_2018.7.56-60

## Review

### Is preputium an unnecessary vestigial organ or an important one?

Е.В.Кульчавеня✉

Novosibirsk Research Institute of Tuberculosis of the Ministry of Health of the Russian Federation. 630040, Russian Federation, Novosibirsk, ul. Okhotskaia, d. 81a; Novosibirsk State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation. 630091, Russian Federation, Novosibirsk, Krasnyi pr-t, d. 52 ✉urotub@yandex.ru

#### Abstract

A literature review on preputium role is presented. From ancient times preputium caused contradictory feelings. In some ethnic groups circumcision was considered necessary in infancy, others, like ancient greeks were proud of their preputium. Long preputium was regarded as beautiful, a bare penis balanus, on the contrary, as indecent. Susceptibility of preputium to a variety of inflammatory infectious diseases resulted in circumcision performance in medicinal as well as in preventive purposes. Preputium diseases also include psoriasis, lichen sclerosus, lichen sclerosus et atrophicus, lichen ruber planus, and seborrheic eczema. Phymosis, complicated with fissurae, is a highly accurate diabetes mellitus predictor. Statistically significant differences of sexual sensitivity between circumcised in infancy men compared with men with preserved preputium were not found.

**Key words:** preputium, balanoposthitis, tuberculosis, sexually transmissible infections, circumcision.

**For citation:** Kulchavenya E.V. Is preputium an unnecessary vestigial organ or an important one? Consilium Medicum. 2018; 20 (7): 56–60. DOI: 10.26442/2075-1753\_2018.7.56-60

Преупций – это подвижный растяжимый лоскут кожи, покрывающий головку полового члена. Преупций имеет весьма сложное строение, васкуляризацию и иннервацию; за чувствительность отвечают преимущественно вибро-механорецепторы – тельца Мейснера и Пачини [1]. Тельца Мейснера имеют от 2 до 6 афферентных нервных волокон; их количество максимально в пубертатном возрасте, после 50 лет число этих телец уменьшается, причем в случае фимоза угасание функции начинается уже с 30 лет [2, 3]. У новорожденных внутренний листок преупция срощен с кожей головки пениса, ее освобождение происходит к 2–3 годам, порой затягиваясь до пубертатного возраста [4–5]. Пространство между внутренним листком и головкой называется «преупциальный мешок»; секрет желез Литтре и транссудат, а также продукт жизнедеятельности микробиоты формируют смегму и обеспечивают постоянную влажность головки.

Преупций с античных времен вызывал противоречивые чувства; некоторые народности считали необходимым выполнить обрезание в младенчестве, другие, как, например, древние греки, гордились своей крайней плотью. Длинная крайняя плоть считалась красивой, а обнаженная головка, напротив, неприличной [6]. Модники того времени носили специальное приспособление – кинедесму, кожаный шнурок, охватывающий крайнюю плоть и фиксирующий ее на поясе (рис. 1).

Основные роли преупция – участие в формировании сексуального возбуждения и защита головки полового

члена и наружного отверстия уретры. Постоянными комменсалами, составляющими значительную часть смегмы, являются *Enterococcus* spp., *Corynebacterium*, грамотрицательные анаэробы и *Mycobacterium smegmatis*. В преупциальном мешке в норме находятся около 42 микроорганиз-

Рис. 1. Кинедесма, вытягивающая преупций [7].



мов [8]. Роль смегмы до конца не ясна, но при несоблюдении норм гигиены она может становиться канцерогенной. В подтверждение этого постулата приводят факт более частого развития рака шейки матки у жен необрезанных мужчин [9]. Также найдена корреляция между нарушенной микробиотой препуция и бактериальным вагинозом половой партнерши [8].

Изучали микробиоту препуциального мешка у мальчиков в возрасте от 1 до 12 лет [10]. У 16,5% был выраженный фимоз, у 61,5% – частичный, у остальных головка открывалась полностью. Значительный рост уропатогенов был обнаружен у 57,1% мальчиков с фимозом, и у каждого второго – без фимоза. Микробный пейзаж, соответственно, выглядел следующим образом: 25,3–27% – энтерококки, 17,6–19,3% – коагулазонегативный стафилококк, 5,5–3,8% – кишечная палочка. Утрату кишечной палочкой лидирующих позиций в структуре уропатогенов отмечают и другие исследователи [11]. Подчеркивают, что у необрезанных мальчиков выше риск развития инфекций мочевыводящих путей только в первые 3 мес жизни [10]. Пространство между внутренним листком препуция и головкой полового члена является анаэробным [8], после операции головка обнажается и микробиота кардинально меняется.

Ткани препуция крайне деликатны и легко травмируются. Наиболее часто среди заболеваний препуция встречаются псориаз (26%), инфекции (16%), лихеноидный склероз, или склероатрофический лишай (14%), красный плоский лишай (11%), себорейная экзема (8%). При псориазе и экземе поражаются как крайняя плоть, так и головка полового члена. Лихеноидный склероз – хроническое аутоиммунное воспалительное заболевание кожи; излюбленная локализация – аногенитальная область. Лихеноидный склероз часто осложняется фимозом, стриктурой уретры [12].

Препуций подвержен как бактериальной, так и вирусной инфекции, и грибам. Инфекционно-воспалительное заболевание крайней плоти называется «постит», при вовлечении головки – баланопостит, который встречается у 3–5% пациентов, обратившихся к урологу поликлиники [7, 13]; хотя другие авторы считают баланопостит распространенным заболеванием [14]. Изолированное воспаление головки не описано, не диагностируют баланит и у необрезанных мужчин. В 91% случаев эрозивно-язвенных поражений кожи головки полового члена и крайней плоти была обнаружена инфекция [15]. Было разработано европейское руководство [16], подробно регламентирующее тактику ведения баланопостита. В обязательный минимум обследования входят сбор анамнеза, бактериологическое исследование содержимого препуциального мешка, анализ крови на глюкозу, тесты на ВИЧ и инфекции, передаваемые половым путем (ИППП). Обычно воспаление ограничивается тканями между слоями препуция. Пациентам советуют держать крайнюю плоть в растянутом виде, чтобы избежать парафимоза.

Циркумцизия снижает риск развития ВИЧ-инфекции и других ИППП как минимум на 60%, хотя точный механизм этого явления пока не ясен [8, 17–18]. Возможно, в области уздечки содержатся лимфоидные скопления, клетки Лангерганса, которые кумулируют вирус и способствуют его распространению [19]. Препуций, логически рассуждая, должен выполнять барьерную функцию для инфекции. Оказалось, напротив, дендритные клетки внутреннего листка препуция осуществляют активный транспорт вируса в дермальные CD4 и Т-лимфоциты [8]. Инициальная пенетрация сама по себе незначительна для генерализации инфекции, однако она вызывает локальное воспаление, которое значительно ускоряет транспорт вируса. Как уже говорилось выше, микробиота препуциального мешка весьма обширна и включает в себя в норме 42 микроорганизма. Один из них, *Prevotella* spp., десятикратно увеличи-

вает свою популяцию при ВИЧ-инфицировании, хотя объяснения этому феномену еще не предложено [8].

В 2007 г. Всемирная организация здравоохранения рекомендовала циркумцизию как метод профилактики ВИЧ-инфекции [20]. Уже к 2014 г. более 9 млн молодых людей в африканских странах были подвергнуты этой операции, преимущественно при помощи специальных устройств, облегчающих и ускоряющих хирургическое вмешательство (PreRex, Shang Ring).

Систематический обзор 41-й публикации [6] показал, что чувствительность головки существенно меняется после циркумцизии. В современном мире наряду с ритуальным обрезанием показанием к удалению крайней плоти может служить, например, преждевременная эякуляция. При этом с мужчиной, как правило, не обсуждают изменение сексуальной чувствительности, восприимчивости после операции и даже возможное возникновение диспареунии. Неудивительно, что некоторые пациенты разочарованы результатом операции.

Каковы причины изменения сексуальной чувствительности головки полового члена после циркумцизии? Прежде всего, уменьшается число телец Мейснера, о которых уже говорилось выше. Кстати, тельца Мейснера были обнаружены и на других частях тела – в частности, на кончиках пальцев рук, чья высокая тактильная чувствительность хорошо известна [6]. Однако исследование [21] опровергает данный постулат. Изучили группу молодых мужчин, которые добровольно подверглись циркумцизии. В течение 3 нед до операции они определяли латентное время эякуляции (время от интроитуса до эякуляции). Исследователи не обнаружили корреляции плотности свободных нервных окончаний (тельца Мейснера) в операционном материале и длительности фриക്ഷонного периода. Позже было показано, что радикальность операции (полное или частичное удаление крайней плоти) не влияет на сексуальную чувствительность головки [22, 23]. Основные рецепторы сексуальных ощущений расположены в области венозной борозды и уздечки и при грамотном выполнении циркумцизии не повреждаются [24]. Рецепторы сексуального ответа, расположенные на головке полового члена, самостоятельны; иннервация головки охватывает меатус, но не препуций [25].

Кератинизация головки после циркумцизии предполагается как само собой разумеющееся, однако аутопсийные исследования обрезанных и необрезанных мужчин не нашли достоверных различий в этом пункте [26]. Даже такие столпы сексологии, как W. Masters, V. Johnson [27], отрицали негативное влияние циркумцизии на чувствительность головки. Рецепторы вибро-тактильной чувствительности расположены у венозной борозды и уздечки, их раздражением получают эякулят у спинальных больных, например, для экстракорпорального оплодотворения [28, 29]. Наличие или отсутствие крайней плоти на количество и функцию этих нервных окончаний не влияет.

Не нашли статистической значимости различий в сексуальной чувствительности мужчин, обрезанных в младенчестве, и живущих с крайней плотью [30]. Большой метаанализ и систематический обзор подтвердили отсутствие достоверных различий у обрезанных и необрезанных мужчин в отношении сексуальной чувствительности головки полового члена [31, 32]. Утверждают, что выполненная в младенчестве циркумцизия предупреждает развитие эректильной дисфункции в зрелом возрасте [33, 34]. Еще в одном исследовании обнаружили что циркумцизия, напротив, уменьшает боль в случае исходной диспареунии [35]. Считают, что циркумцизия предотвращает развитие инвазивного рака полового члена, хотя сама операция, несмотря на свою кажущуюся простоту, может иметь тяжелые осложнения, такие как воспаление и/или стриктура меатуса, лимфостаз, уретральный свищ, кровотечение из уздечки, болезненность эрекции в послеоперационном периоде [36, 37].

Рис. 2. Фимоз, осложненный смегмолитиазом [38].



Рис. 3. Камни, обнаруженные во время циркумцизии [38].



Наряду с типичным баланопоститом описаны и крайне редкие заболевания препуция – например, фимоз, осложненный образованием конкрементов [38]. В мировой литературе описано всего 12 таких случаев. Приводим один из них. 65-летний мужчина обратился к врачу по поводу образования на верхушке пениса и затрудненного мочеиспускания, которое впервые появилось 6 мес назад. При осмотре: выраженный фимоз, поверхность препуция бугристая (рис. 2).

Выполнена циркумцизия; препуциальный мешок содержал 25 конкрементов размером до 1,5 см в диаметре (рис. 3) [38].

Камни были фосфатной природы, посев дал рост *Escherichia coli*. Механизм камнеобразования в данном случае остается открытым: ядром конкремента могла быть уплотнившаяся смегма, особенно при наличии инфекции; также конкременты могли образоваться из уромикробитов, если моча задерживалась в препуциальном мешке вследствие фимоза.

Описан редкий случай развития язв препуция и головки полового члена в результате приема никорандила. Этот антиангинальный препарат является специфическим активатором калиевых каналов, которые являются АТФ-зависимыми, а также донорами оксида азота [39]. Как крайне редкие известны побочные эффекты никорандила в виде язв кишечника и кожи; язвенный баланопостит (рис. 4) является уникальным осложнением терапии никорандилом.

Авторы предполагают, что в основе формирования язв лежит «синдром обкрадывания».

Фимоз, осложненный фиссурами, является высокодоверным предиктором сахарного диабета [40]. У больных фимозом с трещинами препуция диабет был диагностирован в 100%, в то время как среди пациентов с фимозом без фиссур дисбаланс углеводного обмена был найден лишь в 7,1% случаев. Гипергликемия приводит к нарушению продукции коллагена и его внеклеточной организации, что вызывает дегидратацию тканей препуция, сниже-

Рис. 4. Язвенный баланопостит, спровоцированный приемом антиангинального препарата [39].



Рис. 5. Язвенно-некротический баланопостит: а – исходный вид; б – через 6 мес противотуберкулезной химиотерапии и циркумцизии [44].



ние эластичности и повышает травмируемость крайней плоти при ее движении во время урикации или сексуального контакта.

Не следует забывать и о туберкулезе, поскольку Россия далека от эпидемического благополучия [41, 42]. Туберкулез может поражать любой орган или систему, и половой член отнюдь не такая редкая локализация, чему свидетельство недавнее сообщение [43]. В литературе имеется ряд публикаций, посвященных язвенному баланопоститу туберкулезной этиологии; клинический пример приводим на рис. 5.

Молодой иммунокомпетентный мужчина 17 лет обратился к врачу по поводу болезненной язвы на препуции и головке полового члена; язва появилась 6 нед назад. Тесты на все ИППП были отрицательными. В отделяемом язвы получен рост *E. coli* и *Staphylococcus aureus*. Несмотря на эти результаты, клиническую картину расценили как проявление серонегативного сифилиса и провели лечение антибиотиками пенициллинового ряда и азитромицином. Противосифилитическая терапия оказалась неэффективной; диагноз изменили на инфекционный дерматит и назначили ципрофлоксацин с дезинфицирующими аппликациями – и также безуспешно. Больному выполнили циркумцизию, при гистологическом исследовании обнаружили типичные гранулемы, клетки Пирогова–Лангханса и назначили противотуберкулезные препараты, что привело, наконец, к излечению [44].

В 1913 г. L.Holt [45] впервые описал туберкулез полового члена как осложнение после ритуальной циркумцизии, поскольку священнослужитель, выполнявший ее, с целью

остановки кровотечения зализывал рану – и, если у него имелся туберкулез легких, – инфицировал раневую поверхность.

В развитых странах наиболее частой причиной эрозивно-язвенных поражений половых органов является вирус простого герпеса, на долю которого по разным данным приходится от 40 до 51% случаев [46]. При трихомонадной инфекции также могут возникать язвенные поражения кожи и слизистых оболочек половых органов. Размеры трихомонадной язвы колеблются от 1 до 1,5 см, обычно неправильных округлых очертаний. Консистенция язвы мягкая, дно красного цвета, с ровными краями, покрыто слизисто-гнойным налетом, легко снимающимся при легком прикосновении. В окружности язвы определяется слабо-выраженная отечность. При кандидозе половых органов у мужчин возникает баланопостит, который характеризуется образованием везикул и эрозий на головке полового члена и внутреннем листке крайней плоти [46, 48].

## Заключение

Так что же такое препуций – ненужный рудимент или важный орган? Препуций, безусловно, играет роль в сексуальной жизни мужчины, добавляет приятных сексуальных ощущений, обеспечивает влажность головки полового члена и постоянство микробиоты. Это все хорошо! Но препуций – очень нежный орган, легко травмируется, подвержен огромному количеству заболеваний, способствует генерализации ВИЧ-инфекции. Так что – правы те, кто своим младенцам отрезает крайнюю плоть? Не взирая на возможные осложнения, вплоть до ампутации головки? Или все же необходимо выполнять циркумцизию только по медицинским показаниям? Стоит ли оперировать здорового мальчика или разумно дать ему подрасти и самому решить – хочет ли он быть обрезанным? Аппендикс и небные миндалины тоже считали ненужными органами и удаляли их по поводу и без повода – а сейчас врачи пересмотрели свое отношение к чрезмерной хирургической агрессии.

Вероятно, не может быть одного рецепта на все случаи жизни. Если у мусульман и иудеев по религиозным соображениям принято выполнять обрезание младенцам – никакие исследования о пользе препуция их не переубеждают. Если в Африке пытаются остановить эпидемию ВИЧ-инфекции – массовое выполнение циркумцизии оправданно. Если имеются медицинские показания – безусловно. Во всех прочих случаях – это выбор семьи маленького мальчика или взрослого молодого человека. Но он должен понимать, что это операция, и, как всякое хирургическое вмешательство, чревато осложнениями, пусть и в небольшом проценте случаев, и что обратного хода нет.

## Литература/References

- Martin-Alguacil N, Cooper RS, Aardsma N et al. Terminal innervation of the male genitalia, cutaneous sensory receptors of the male foreskin. *Clin Anat* 2015; 28 (3): 385–91. DOI: 10.1002/ca.22501
- Cox G, Krieger JN, Morris BJ. Histological Correlates of Penile Sexual Sensation: Does Circumcision Make a Difference? *Sex Med* 2015; 3 (2): 76–85. DOI: 10.1002/sm2.67
- Guo D, Xu S-M, Jiang H-Y et al. Observation of Meissner's corpuscle on fused phimosis. *J Guangdong Med Coll* 2007; 20: 15–6.
- Porter WM, Bunker CB. The dysfunctional foreskin. *International J STD AIDS*. 2001; 12: 216–220.
- Thompson RS, Hess DL, Binkerd PE et al. The effects of prenatal diethylstilbestrol on the genitalia of pubertal. *Macaca mulatta*. *J Reprod Med* 1981; 26: 309–16.
- Cox G, Morris BJ. Why circumcision: From pre-history to the twenty-first century. In: Bolnick DA, Koyle MA, Yosha A, ed. *Surgical guide to circumcision*. London: Springer, 2012; p. 243–259.
- Hodges FM. The Ideal Prepuce in Ancient Greece and Rome: Male Genital Aesthetics and Their Relation to Lipodermis, Circumcision, Foreskin Restoration, and the Kynodesme. *Bull Hist Med* 2001; 75 (3): 375–405.

- Prodger JL, Kaul R. The biology of how circumcision reduces HIV susceptibility: broader implications for the prevention field. *AIDS Res Ther* 2017; 14 (1): 49. DOI: 10.1186/s12981-017-0167-6
- Fang J, Zhang H, Jin S. Epigenetics and cervical cancer: from pathogenesis to therapy. *Tumour Biol* 2014; 35 (6): 5083–93. DOI: 10.1007/s13277-014-1737-z
- Irkilata L, Aydin HR, Aydin M et al. Preputial bacterial colonisation in uncircumcised male children: Is it related to phimosis? *J Pak Med Assoc* 2016; 66 (3): 312–5.
- Кульчавеня Е.В., Чередниченко А.Г., Неймарк А.И., Шевченко С.Ю. Частота встречаемости уропатогенов и динамика их чувствительности. *Урология*. 2015; 2: 13–6. / Kulchavenya E.V., Cherednichenko A.G., Neimark A.I., Shevchenko S.Iu. Chastota vstrechaemosti uropatogenov i dinamika ikh chuvstvitel'nosti. *Urologija*. 2015; 2: 13–6. [in Russian]
- Kantere D, Alvergren G, Gillstedt M et al. Clinical Features, Complications and Autoimmunity in Male Lichen Sclerosus. *Acta Derm Venereol* 2017; 97 (3): 365–9. DOI: 10.2340/00015555-2537.
- Шевченко С.Ю. Кульчавеня Е.В., Зулин Я.В. Инфекции мочевыводящих путей в структуре поликлинического приема уролога. *Медицина и образование в Сибири: эл. педсуп.* 2013; 5. [http://www.ngmu.ru/cozo/mos/article/text\\_full.php?id=1140](http://www.ngmu.ru/cozo/mos/article/text_full.php?id=1140) / Shevchenko S.Iu. Kulchavenya E.V., Zulin Ja.V. Infekcii mochevyvodjashih putej v strukture poliklinicheskogo priema urologa. *Medicina i obrazovanie v Sibiri: jel. resurs*. 2013; 5. [http://www.ngmu.ru/cozo/mos/article/text\\_full.php?id=1140](http://www.ngmu.ru/cozo/mos/article/text_full.php?id=1140) [in Russian]
- Забиров К.И., Деревянко И.И., Марчук Н.В. Современные аспекты проблемы баланопостита. *Consilium Medicum*. 2004; 3 (6): 215–8. / Zabirov K.I., Derevjanko I.I., Marчук N.V. Sovremennye aspekty problemy balanopostita. *Consilium Medicum*. 2004; 3 (6): 215–8. [in Russian]
- Вершинин А.Е., Шмелева Е.А. Микробиологические аспекты инфекционного баланопостита. *Урология*. 2015; 1: 90–3. / Vershinin A.E., Shmeleva E.A. Mikrobiologicheskie aspekty infekcionnogo balanopostita. *Urologija*. 2015; 1: 90–3. [in Russian]
- Edwards SK, Bunker CB, Ziller F, van der Meijden WJ. 2013 European guideline for the management of balanoposthitis. *Int J STD AIDS* 2014; 25 (9): 615–26.
- Brito MO, Khosla S, Pananookooln S et al. Sexual Pleasure and Function, Coital Trauma, and Sex Behaviors After Voluntary Medical Male Circumcision Among Men in the Dominican Republic. *J Sex Med* 2017; 14 (4): 526–34. DOI: 10.1016/j.jsxm.2017.01.020.
- Lemos MP, Lama JR, Karuna ST et al. The inner foreskin of healthy males at risk of HIV infection harbors epithelial CD4+ CCR5+ cells and has features of an inflamed epidermal barrier. *PLoS One* 2014; 9 (9): e108954. DOI: 10.1371/journal.pone.0108954. eCollection 2014.
- Dinh MH, Fahrback KM, Hope TJ. The role of the foreskin in male circumcision: an evidence-based review. *Am J Reprod Immunol* 2011; 65 (3): 279–83. DOI: 10.1111/j.1600-0897.2010.00934.x
- Mukudu H, Otombe K, Laher F et al. A Cross Sectional Study of the Prevalence of Preputial and Penile Scrotal Abnormalities among Clients Undergoing Voluntary Medical Male Circumcision in Soweto, South Africa. *PLoS One* 2016; 11 (6): e0156265. DOI: 10.1371/journal.pone.0156265. eCollection 2016.
- Malkoc E, Ates F, Tekeli H et al. Free nerve ending density on skin extracted by circumcision and its relation to premature ejaculation. *J Androl* 2012; 33: 1263–7.
- Hosseini SR, Khazaeli MH, Atharikia D. Role of postcircumcision mucosal cuff length in lifelong premature ejaculation: A pilot study. *J Sex Med* 2008; 5: 206–9.
- Bodakci MN, Bozkurt Y, Söylemez H et al. Relationship between premature ejaculation and postcircumcisional mucosal cuff length. *Scand J Urol* 2014; 47: 399–403.
- Halata Z, Munger BL. The neuroanatomical basis for the protopathic sensibility of the human glans penis. *Brain Res* 1986; 37: 205–30.
- Winkelman RK. The cutaneous innervation of human newborn prepuce. *J Invest Dermatol* 1956; 26: 53–67.
- Szabo R, Short RV. How does male circumcision protect against HIV infection? *BMJ* 2000; 320: 1592–4.
- Masters WH, Johnson VE. *Human Sexual Response*. Boston: Little Brown, 1966.
- Szasz G, Carpenter C. Clinical observations in vibratory stimulation of the penis of men with spinal cord injury. *Arch Sex Behav* 1989; 18: 461–74.
- Sarkarati M, Rossier AB, Fam BA. Experience in vibratory and electro-ejaculation techniques in spinal cord injury patients: A preliminary report. *J Urol* 1987; 138: 59–62.
- Bleustein CB, Fogarty JD, Eckholdt H et al. Effect of neonatal circumcision on penile neurological sensation. *Urology* 2005; 65: 773–7.
- Tian Y, Liu W, Wang JZ et al. Effects of circumcision on male sexual functions: A systematic review and meta-analysis. *Asian J Androl* 2013; 15: 662–6.
- Morris BJ, Krieger JN. Does male circumcision affect sexual function, sensitivity, or satisfaction? – a systematic review. *J Sex Med* 2013; 10 (11): 2644–57. DOI: 10.1111/jsm.12293
- Laumann EO, Masi CM, Zuckerman EW. Circumcision in the United States. Prevalence, prophylactic effects, and sexual practice. *J Am Med Assoc* 1997; 277: 1052–57.

34. Richters J, Smith AM, de Visser RO et al. Circumcision in Australia: Prevalence and effects on sexual health. *Int J STD AIDS* 2006; 17: 547–54.
35. Nordstrom MP, Westercamp N, Jaoko W et al. Medical Male Circumcision Is Associated With Improvements in Pain During Intercourse and Sexual Satisfaction in Kenya. *J Sex Med* 2017; 14 (4): 601–12. DOI: 10.1016/j.jsxm.2017.02.014
36. Shenoy SP, Marla PK, Sharma P et al. Frenulum Sparing Circumcision: Step-By-Step Approach of a Novel Technique. *J Clin Diagn Res* 2015; 9 (12): PC01–3. DOI: 10.7860/JCDR/2015/14972.6860
37. Zavras N, Tsamoudaki S, Ntomi V et al. Predictive Factors of Postoperative Pain and Postoperative Anxiety in Children Undergoing Elective Circumcision: A Prospective Cohort Study. *Korean J Pain* 2015; 28 (4): 244–53. DOI: 10.3344/kjp.2015.28.4.244
38. Bhat GS. Preputial Calculi: a Case Report and Review of Literature. *Indian J Surg* 2017; 79 (1): 70–2. DOI: 10.1007/s12262-016-1452-7
39. O'Neill P, Brown R. Penile Ulceration Secondary to Nicorandil Use. *Urol Case Rep* 2016; 10: 57–9. eCollection 2017 Jan.
40. Huang YC, Huang YK, Chen CS et al. Phimosis with Preputial Fissures as a Predictor of Undiagnosed Type 2 Diabetes in Adults. *Acta Derm Venereol* 2016; 96 (3): 377–80. DOI: 10.2340/00015555-2244
41. Кульчавеня Е.В., Хомяков В.Т. Туберкулез внелегочной локализации в Западной Сибири. Проблемы туберкулеза и болезней легких. 2003; 80 (4): 13–5. / Kul'chavenja E.V., Homjakov V.T. Tuberkulez vnelegochnoj lokalizacii v Zapadnoj Sibiri. Problemy tuberkuleza i boleznej legkih. 2003; 80 (4): 13–5. [in Russian]
42. Кульчавеня Е.В. Контроль внелегочного туберкулеза в Сибири и на Дальнем Востоке. Проблемы туберкулеза и болезней легких. 2008; 85 (9): 16–9. / Kul'chavenja E.V. Kontrol' vnelegochnogo tuberkuleza v Sibiri i na Dal'nem Vostoke. Problemy tuberkuleza i boleznej legkih. 2008; 85 (9): 16–9. [in Russian]
43. Лысов А.В., Охлопков В.А., Мордык А.В. и др. Хроническое течение длительно не выявляемого мочеполового туберкулеза. Урология. 2017; 5: 34–8. DOI: <https://dx.doi.org/10.18565/urology.2017.5.91-94> / Lysov A.V., Okhlopkov V.A., Mordyk A.V. i dr. Khronicheskoe techenie dlitel'no ne vyavliaemogo mocheполового tuberkuleza. Urologija. 2017; 5: 34–8. DOI: <https://dx.doi.org/10.18565/urology.2017.5.91-94> [in Russian]
44. Rotaru M, Tăban S, Țăroi M et al. An immunocompetent young patient with tuberculosis of the penis: a challenging case. *Rom J Morphol Embryol* 2015; 56 (2): 569–74.
45. Holt L. E. Tuberculosis acquired through ritual circumcision. *J Am Med Assoc* 1913; 61 (2): 99–102. DOI: 10.1001/jama.1913.04350020025011
46. Денисова В.М., Васильев М.М. Эрозивно-язвенный баланопостит в сочетании с гонорейной инфекцией. Вестн. дерматологии и венерологии. 2009; 5: 125–8. / Denisova V.M., Vasil'ev M.M. Erozivno-iazvennyi balanopostit v sochetanii s gonoreinoi infektsiei. Vestn. dermatologii i venerologii. 2009; 5: 125–8. [in Russian]
47. Соколова Т.В., Малярчук А.П. Кандидозный баланопостит – актуальная проблема поверхностных микозов кожи. Клин. дерматология и венерология. 2017; 16 (2): 22–43. / Sokolova T.V., Maliarchuk A.P. Kandidoznyi balanopostit – aktual'naja problema poverkhnostnykh mikofov kozhi. Klin. dermatologija i venerologija. 2017; 16 (2): 22–43. [in Russian]
48. Яковлев А.Б. Кандидозный баланопостит: этиология, клиническая картина, диагностика, лечение. *Terra Medica*. 2015; 1 (79): 18–24. / Iakovlev A.B. Kandidoznyi balanopostit: etiologija, klinicheskaia kartina, diagnostika, lechenie. Terra Medica. 2015; 1 (79): 18–24. [in Russian]

## СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРЕ

Кульчавеня Екатерина Валерьевна – д-р мед. наук, проф., гл. науч. сотр., рук. отд. урологии ННИИТ, проф. каф. туберкулеза ФГБОУ ВО НГМУ. E-mail: urotub@yandex.ru

# Резолюция по итогам Совещания экспертов по лечению гиперактивного мочевого пузыря

## Москва, 30 марта 2018 г.

Итоги обсуждения вопросов лечения гиперактивного мочевого пузыря (ГМП) и определения места препарата мирабегрон в лечении пациентов с ГМП.

**Председатель:** профессор О.Б.Лоран.

**Участники:** профессор М.И.Коган, профессор С.Х.Аль-Шукри, профессор Г.Р.Касян, доктор медицинских наук З.К.Гаджиева, профессор Г.Г.Кривородов.

**Для цитирования:** Резолюция по итогам Совещания экспертов по лечению гиперактивного мочевого пузыря. Москва, 30 марта 2018 г. Consilium Medicum. 2018; 20 (7): 61–62. DOI: 10.26442/2075-1753\_2018.7.61-62

### Note

## Resolution on the results of the expert meeting on overactive bladder treatment

### Moscow, 30th March, 2018

**For citation:** Resolution on the results of the expert meeting on overactive bladder treatment. Moscow, 30th March, 2018. Consilium Medicum. 2018; 20 (7): 61–62. DOI: 10.26442/2075-1753\_2018.7.61-62

Группа экспертов в области диагностики и лечения гиперактивного мочевого пузыря (ГМП) обсудила ряд актуальных проблем, касающихся современных подходов к лечению ГМП, на основании данных проведенных исследований и собственного клинического опыта.

### Эпидемиология

Согласно определению Международного общества по проблемам, связанным с недержанием мочи (International Continence Society, ICS), синдром ГМП – это симптомокомплекс, сопровождающийся urgenностью, ноктурией с недержанием мочи или без такового и учащенным мочеиспусканием, при отсутствии доказанной инфекции мочевыводящих путей или другой очевидной патологии нижнего отдела мочевыводящих путей. Основным симптомом является urgentный позыв к мочеиспусканию, который обычно считается стимулятором других урологических симптомов.

ГМП – это состояние, которое в значительной степени снижает качество жизни больного. По данным ICS, от 50 до 100 млн человек в мире страдают от симптомов ГМП. В странах Западной Европы ГМП встречается у 16,6% населения в возрасте старше 40 лет, в США – у 17%. По результатам крупного эпидемиологического исследования EPIC была выявлена достаточно высокая распространенность симптомов нижних мочевых путей и ГМП в России. Из опрошенных 82% испытывали какие-либо симптомы нижних мочевых путей, 71% сообщали о проблемах при наполнении мочевого пузыря, 38% – о проблемах при мочеиспускании, 25% – после мочеиспускания, а 24% – о ГМП. Иностранные авторы уверены, что данный показатель на самом деле более высокий и составляет приблизительно 33%. При этом выявлена стабильная тенденция к увеличению распространенности ГМП у женщин: от 12% для возрастной группы 60 лет до 20% для тех, кому уже исполнилось 65 (W.Stewart и соавт., 2003). Данный синдром может иметь место у женщин и в более молодом возрасте, в отличие от мужчин. Отдельные данные показывают, что среди тех, кто обнаруживает у себя симптомы ГМП, только 60% обращаются за консультацией к врачу и менее 30% проходят соответствующий курс лечения (S.Tuagi, 2006; I.Milsom, 2001).

Урологические симптомы оказывают значимое влияние на образ жизни пациента. Порядка 2/3 опрошенных боль-

ных признаются, что ограничивают свою социальную активность, так как опасаются подтекания мочи, а 1/5 больных уменьшили частоту сексуальных контактов или свели их на нет (G.Chen, 2003). Кроме снижения качества жизни, следствием наличия ГМП является возникновение у пациентов депрессий, у них повышается риск развития кожных инфекций из-за опрелостей, учащаются падения и сопутствующие им переломы, что подтверждено рядом европейских исследований (J.Brown, 2000; D.Irwin, 2005; C.Temml, 2005; W.Stewart, 2001; P.Abrams, 2002).

### Лечение

Рассматриваемое состояние, естественно, требует достаточно длительного лечения, и до начала медикаментозной терапии ГМП специалисты считают, что следует применять поведенческую терапию. Это первый шаг, который включает в себя обучение пациента принципам работы нижних отделов мочевыводящей системы, устранение факторов риска, ведение дневников мочеиспусканий, соблюдение водного режима и режима мочеиспусканий, а также использование комплекса упражнений для укрепления мышц тазового дна (как при стрессовом недержании мочи) и обучение при помощи биологической обратной связи (S.Gravas и соавт. Клинические рекомендации Guidelines European Association of Urology, EAU). Хотя и доказана эффективность поведенческой терапии в снижении эпизодов urgentного недержания мочи, однако полного контроля над ГМП она не предоставляет, а для пациентов даже со среднетяжелым течением оказывается безуспешной.

Следующим этапом считают фармакотерапию, основной целью которой является подавление спонтанных сокращений мочевого пузыря в фазе наполнения, снижение афферентной импульсации и увеличение емкости мочевого пузыря. Мишенями лекарственного воздействия являются гладкомышечные клетки мочевого пузыря, эфферентные (моторные) нервы, афферентные (чувствительные) нервы и структуры центральной нервной системы.

В настоящее время в большинстве случаев используются антихолинергические препараты: солифенацин, толтеродин, оксибутинин, тропсий.

К сожалению, у данных лекарственных средств отсутствует выраженная уроселективность, чем и объясняют наличие нежелательных явлений (сухость во рту, запоры, головные боли, паралич аккомодации и пр.). Назначение антихолинергических лекарственных средств позволяет снизить выраженность симптомов ГМП на 50–60%, так как они блокируют  $M_2$ - и  $M_3$ -холинорецепторы за счет нарушения передачи сигнала к гладкомышечным клеткам мочевого пузыря, за счет чего подавляется его патологическая сократительная активность в фазе наполнения мочевого пузыря. Частота эпизодов ургентного недержания мочи снижается на 60–65%, частота мочеиспусканий – на 20–30%. Некоторые пациенты резистентны к данным лекарственным средствам, кроме того, применение данных средств не сопровождается достаточной комплаентностью со стороны больных. В случае неэффективности медикаментозной терапии могут быть использованы другие методы лечения, такие как нейромодуляция, введение ботулотоксина и другие. Для лечения непроизвольных сокращений детрузора выполняют введение токсина в стенку мочевого пузыря при помощи эндоскопической иглы. При этом происходит частичная временная денервация мочевого пузыря, что позволяет устранить недержание мочи, связанное с ургентными позывами к мочеиспусканию. Действие ботулинического токсина обратимо, поэтому, чаще всего, требуется повторное его введение через 3–6 мес. Однако применение данного метода лечения требует общей анестезии, имеет ряд противопоказаний, согласно инструкциям по применению указанных лекарственных средств. Необходимо учитывать и значительную стоимость самих лекарственных средств, содержащих ботулотоксин, а также расходы на применение метода в условиях дневного стационара.

Принимая во внимание проблемы терапии ГМП, встает вопрос о необходимости применения и других фармакологических агентов или иных методов коррекции симптомокомплекса. Мирабегрон – мощный селективный агонист  $\beta_3$ -адренорецепторов. В экспериментальных исследованиях с использованием мирабегрона продемонстрировано расслабление гладких мышц мочевого пузыря у крыс и в изолированном препарате человеческого тканей, а также увеличение концентраций циклического аде-

нозинмонофосфата (цАМФ) в тканях мочевого пузыря у крыс. Таким образом, мирабегрон улучшает резервуарную функцию мочевого пузыря за счет стимуляции  $\beta_3$ -адренорецепторов, расположенных в его стенке. В клинических исследованиях продемонстрирована эффективность мирабегрона как у пациентов, ранее получавших М-холиноблокаторы для лечения ГМП, так и у пациентов без анамнеза предыдущей терапии М-холиноблокаторами. Мирабегрон также был эффективен у пациентов с ГМП, которые прекратили лечение М-холиноблокаторами из-за отсутствия эффекта.

### Заключение экспертного совета

1. Необходимо использовать мультидисциплинарный подход к лечению пациентов с ГМП.
2. Продолжить научные исследования в области эпидемиологии, диагностики и лечения ГМП.
3. Соблюдать принципы доказательной медицины при выборе методов лечения пациентов с ГМП.
4. Рекомендовать применение препарата мирабегрон или М-холинолитиков в качестве медикаментозной терапии 1-й линии у пациентов с ГМП.
5. Рекомендовать применение мирабегрона в качестве препарата выбора для медикаментозной терапии 1-й линии у пожилых пациентов с ГМП (при исключении риска неконтролируемой артериальной гипертензии). Включить данный пункт в «Российские клинические рекомендации по урологии».
6. При недостаточной эффективности солифенацина или мирабегрона в монотерапии показано назначение их комбинации.
7. Рекомендовать применение М-холинолитиков в качестве препаратов выбора у пациентов с нейрогенной детрузорной гиперактивностью.
8. При наличии симптомов накопления и опорожнения у мужчин, обусловленных доброкачественной гиперплазией предстательной железы и ГМП, применять комбинированную терапию тамсулозином и солифенацином.
9. В случае неэффективности 2 линий медикаментозной терапии (мирабегрон и М-холинолитики) использовать другие методы, такие как нейромодуляция и введение ботулотоксина, но только как терапию 3-й линии.
10. Возложить на урологов ответственность за проведение образовательных мероприятий для других специалистов по проблеме ГМП у различных категорий больных.

# Микроэлементы селен и цинк в организме женщины и мужчины: проблемы и решения

В.В.Борисов✉

ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный университет им. И.М.Сеченова» Минздрава России. 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2  
✉vwb56@yandex.ru

В статье в виде клинической лекции рассмотрены проблемы дефицита микроэлементов селена и цинка в женском и мужском организме. У женщин описаны особенности возникновения мастопатии, рака молочной железы в климактерии, проблемы урогенитальной атрофии и остеопороза. Особое место уделено проблемам мужского бесплодия в России, роли социальных процессов, условий внешней среды, вредных привычек, воспалительных заболеваний мужской урогенитальной сферы, сопутствующих соматических заболеваний. Подчеркнута роль оксидативного стресса, раскрыты механизмы его возникновения и влияния на мужскую фертильность. Впервые обращено внимание на связь дефицита селена с заболеваемостью раком молочной железы и яичников у женщин и раком простаты – у мужчин. На примере препарата Селцинк Плюс показаны возможности эффективной терапии проявлений оксидативного стресса у мужчин и женщин, терапии мужского бесплодия, намечены перспективы дальнейших исследований по этой проблеме.

**Ключевые слова:** микроэлементы, оксидативный стресс, фертильность, бесплодие, антиоксиданты.

**Для цитирования:** Борисов В.В. Микроэлементы селен и цинк в организме женщины и мужчины: проблемы и решения. Consilium Medicum. 2018; 20 (7): 63–68. DOI: 10.26442/2075-1753\_2018.7.63-68

## Viewpoint

### Microelements selenium and zinc in female and male body: problems and solutions

V.V.Borisov✉

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  
✉vwb56@yandex.ru

#### Abstract

The article discusses problems of selenium and zinc microelements deficit in female and male body in the form of a clinical lecture. Characteristics of mastopathy, breast cancer in menopause development, genitourinary atrophy and osteoporosis problems in females are presented. We emphasize the problem of male infertility in Russia, roles of social processes, environmental conditions, vicious habits, inflammatory diseases of male genitourinary tract, and co-morbid conditions. We also highlight the role of oxidative stress, discuss mechanisms of its development and influence on male fertility. For the first time we draw attention to connection of selenium deficit and breast cancer and ovarian cancer incidence in women and prostate cancer incidence in men. Taking the example of Selzink Plus we demonstrate the potential of effective oxidative stress therapy in males and females, male infertility treatment and outline the perspectives of further research on this problem.

**Key words:** microelements, oxidative stress, fertility, infertility, antioxidants.

**For citation:** Borisov V.V. Microelements selenium and zinc in female and male body: problems and solutions. Consilium Medicum. 2018; 20 (7): 63–68. DOI: 10.26442/2075-1753\_2018.7.63-68

Стало определенной традицией при рассмотрении проблем, связанных с обеспечением организма антиоксидантами и микроэлементами, ставить на первое место мужские проблемы – бесплодие, сексуальные расстройства, воспалительные заболевания мужской половой сферы. В этой клинической лекции хочу прежде всего рассмотреть проблемы, с которыми мы сталкиваемся у женщин, чаще всего во 2-й половине жизни – ее своеобразной «осени». «...Осень жизни, как и осень года, надо благодарно принимать». Но как сделать этот период не просто осенью жизни, а «золотой порой», которая будет восприниматься с радостью и удовлетворением от достижений и не омрачаться проблемами утраты здоровья в климактерическом периоде? Климакс в переводе с греческого – «ступень лестницы». Это физиологический период жизни женщины, в течение которого на фоне возрастных изменений организма в репродуктивной системе начинают преобладать инволюционные процессы. Климакс – процесс перехода женской половой системы от «детородного» функционирования к периоду покоя и сопровождается полным переобразованием гормональных процессов, ее регулирующих.

Хорошо известно, что ключевая проблема климактерического периода – это резкое снижение уровня эстрогенов, что становится своеобразным «спусковым крючком» каскада множества патологических процессов в женском организме. Недавние исследования показали, что в постме-

нопаузе уровень маркеров окислительного стресса значительно выше, т.е. климактерический период – это период оксидативного стресса (ОС) – массивного образования свободных радикалов. Будучи мощными оксидантами в женском организме, они его вызывают и усиливают.

ОС для женщины опасен риском развития диффузной мастопатии. Это доказывают результаты отечественных исследований уровня восстановленного глутатиона, дефицит которого признан показателем повышения перекисного окисления липидов и снижения активности антиоксидантной защиты. У большинства женщин с фиброзно-кистозной мастопатией по сравнению со здоровыми есть дефицит восстановленного глутатиона на протяжении всего менструального цикла. Доказано, что ОС играет важную роль в развитии рака молочной железы, при котором значительно повышены уровни перекисного окисления липидов в плазме.

Есть еще одно заболевание, которое начинается в климактерическом периоде, когда значительно снижается количество эстрогенов. Это остеопороз. В женском организме эстрогены – один из гормональных факторов, ответственных за формирование костей. По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), среди неинфекционных заболеваний остеопороз занимает 4-е место после болезней сердечно-сосудистой системы, онкологических заболеваний и сахарного диабета.

Процесс резорбции (разрушения) кости осуществляется остеокластами, а их функция регулируется большим количеством экзо- и эндогенных агентов. В последнее время появились исследования, демонстрирующие значимую роль прооксидантов, формирующих ОС, в активации остеокластов. Вследствие этого возникает неблагоприятная патогенетическая цепь: недостаток эстрогенов – активация прооксидантов – ОС – активация остеокластов – остеопороз. В комплексной диагностике резорбции кости и прогнозировании остеопоротических изменений можно использовать маркеры ОС, такие как показатели малонового диальдегида, супероксиддисмутазы и каталазы.

Помимо этого ОС способен вызвать эндотелиальную дисфункцию. Эндотелий сосудов не зря называют самой большой «эндокринной железой» человека. Если собрать все клетки эндотелия, их масса составит приблизительно 2 кг, а общая протяженность соответствующих им сосудов – около 7 км. Уникальное положение клеток эндотелия на границе между циркулирующей кровью и тканями делает их наиболее уязвимыми для патогенных факторов, циркулирующих в системном и тканевом кровотоке. Именно клетки эндотелия первыми встречаются с реактивными свободными радикалами, с окисленными липопротеинами низкой плотности. Именно они повреждают эндотелий сосудов, вызывают его дисфункцию как эндокринного органа, что ведет к ускоренному развитию ангиопатий и атеросклероза. Эндотелиальная дисфункция лежит в основе многих грозных заболеваний: атеросклероза, инфаркта миокарда, сердечной недостаточности, мозгового инсульта, болезней Паркинсона и Альцгеймера, урогенитальной атрофии, а также злокачественных новообразований.

Урогенитальная атрофия в климактерии – комплекс вагинальных и мочевого симптомов, развитие которых является результатом и осложнением атрофических процессов в эстрогензависимых тканях женских гениталий и нижних мочевыводящих путей – одно из основных проявлений (маркеров) эстрогенного дефицита. Частота встречаемости составляет от 13 до 60% в постменопаузе, особенно у курящих женщин и у женщин, получающих лечение антиэстрогенами по поводу рака молочной железы. Несмотря на порой мучительные проявления, многие специалисты недооценивают риск урогенитальной атрофии, расценивая ее как неизбежное «физиологичное» проявление старости. Однако в постменопаузе именно урогенитальная атрофия является ведущим фактором риска появления и прогрессирования рецидивирующей урогенитальной инфекции, в том числе и восходящей в виде цистита и пиелонефрита. Кроме того, урогенитальная атрофия у женщин в климактерии часто сопровождается проявлениями гиперактивного мочевого пузыря и смешанными формами недержания мочи. Но она ведет и к воспалительным изменениям во влагалище, дисплазии шейки матки, развитию цервикальной карциномы.

Таким образом, если ОС – это массивное образование свободных радикалов, чтобы его остановить, необходимо применять антиоксидантную терапию: назначение препаратов, содержащих вещества, нейтрализующие химическую активность прооксидантов и недоокисленных продуктов метаболизма, связывая их и создавая нейтральные и, следовательно, менее токсичные соединения.

Теперь следует остановиться на средствах борьбы с ОС – антиоксидантах и на роли таких микроэлементов, как цинк и селен. Биологическая роль цинка крайне многообразна: цинк – компонент более 300 ферментов, поэтому принимает участие во всех видах обмена. Цинк входит в состав супероксиддисмутазы, участвующей в регуляции перекисного окисления липидов. В связи с чем супероксиддисмутазы является ключевым антиоксидантным ферментом. Мало того, цинк входит в состав генетического аппарата клетки, представляя около 100 цинксодержа-

щих нуклеопротеидов. Он необходим для роста и деления всех клеток организма, всех процессов регенерации, входит в структуру рецепторов эстрогенов, регулируя, таким образом, все эстрогензависимые процессы. По последним данным до 30% здоровых женщин старше 50 лет имеют дефицит цинка.

Борьба с дефицитом цинка восходит к древности. Об особенностях жемчуга как источника цинка догадывались еще китайцы около 1500 г. до н.э. Так, в Древнем Китае женщины натирали лицо жемчугом (содержащим большое количество цинка), что должно было придать коже здоровый вид и неповторимый блеск. Измельченный жемчуг широко использовали для изготовления косметики – теней, помады, пудры. Легендарная египетская царица Клеопатра ежедневно купалась в козьем молоке (тоже крайне богатом цинком) и благодаря этому до наших дней осталась символом непревзойденной красоты. Многие женщины в Китае и сегодня едят порошок из жемчуга или пользуются косметикой с его экстрактом, обладающим, по их мнению, свойством поистине магического элемента с доказанным позитивным влиянием на здоровье и красоту.

Сегодня следует обсуждать способность цинка в комбинации с антиоксидантами восполнять их дефицит и таким образом облегчать протекание климактерического периода жизни женщины и снижать риск многих грозных заболеваний. Было установлено, что у женщин, страдающих раком молочной железы, значительно повышены уровни перекисного окисления липидов в плазме, а профилактический прием препаратов цинка в течение 10 лет в пременопаузе значительно снижает риск развития данного заболевания. Важно отметить, что подобное действие значительно усиливается при приеме цинка вместе с  $\beta$ -каротином (провитамин А), аскорбиновой кислотой (витамин С) и  $\alpha$ -токоферолом (витамин Е). Именно эта хорошо сбалансированная комбинация входит в состав препарата Селцинк Плюс, достаточно распространенного в современной клинической практике.

Витамин А ( $\beta$ -каротин) – антиоксидант, который сохраняет целостность клеточной структуры, усиливает действие токоферола и цинка. Он способствует превращению неактивных соединений андрогенов и гестагенов в активные. Это приводит к уменьшению реакций молочной железы на эстрогены. Участвует в дифференцировке клеток. Витамин С – основной водорастворимый антиоксидант внутриклеточной и межклеточной жидкости. Реагирует с радикалами, формирует аскорбат-радикал. Витамин С играет важную роль в образовании коллагена, предупреждает развитие гиперплазии соединительной ткани в молочной железе. Витамин Е – основной липорастворимый антиоксидант плазмы. Выступает в качестве «ловушки» свободных радикалов, формируя при этом стабильные токофероксил-радикалы. Играет ключевую роль в обмене селена. Витамин Е как активный антиоксидант, участвующий в процессах клеточного метаболизма, способствует уменьшению пролиферативных изменений в молочной железе. Селен как микроэлемент является частью глутатионпероксидазы – фермента, защищающего клеточные мембраны от повреждения оксидантами. Он, кроме того, является важнейшим онкопротектором. Так, в Финляндии после проведения «селенизации» пищевых продуктов онкологическая заболеваемость уменьшилась в 1,8 раза. В России мы, к сожалению, этим похвастаться не можем. 80% нашего населения обеспечены селеном значительно ниже оптимальной необходимости.

Именно благодаря такому составу Селцинк Плюс имеет ряд отличительных преимуществ. Он содержит 7,2 мг цинка, что значительно больше по сравнению с другими цинк-содержащими комбинированными лекарственными средствами, производимыми в России. Однако мало получить необходимую дозу цинка – крайне важно, чтобы получен-

ный цинк усвоился организмом. Поэтому препарат содержит органическую соль лактат цинка (в отличие от Ликопрофита, Андродоза и Профертила) – молочнокислую форму цинка, которая максимально усваивается в пищеварительном тракте, не подвергается влиянию фитата и фитиновой кислоты и отличается высокой биодоступностью. Селцинк Плюс не содержит меди, кальция, препятствующих всасыванию цинка (как в Селмевите и других поливитаминных комплексах). Селен в препарате Селцинк Плюс содержится в форме селенита натрия, который из всех соединений селена обладает самой высокой противораковой активностью. Состав препарата Селцинк Плюс тщательно продуман, оптимально сбалансирован, дозировка всех элементов точно рассчитана, что обеспечивает большой суммарный антиоксидантный эффект его отдельных компонентов, их синергизм. По своему составу он не имеет аналогов на лекарственном рынке России. Благодаря перечисленным преимуществам этот препарат помогает восполнить дефицит антиоксидантов в климактерический период, снизить ОС, повреждение эндотелия, риск развития и прогрессирования остеопороза. Поэтому показаниями к коррекции цинка и селена у женщин являются мастопатия и группы риска по развитию рака молочной железы, комплексная терапия климактерического синдрома, урогенитальной атрофии и проявлений остеопороза. Дополнительное потребление селена может уменьшить риск рака яичников у женщин: высокое потребление дополнительного селена (>20 мкг/г) приблизительно на 30% снижает риск развития рака яичников по сравнению с женщинами, не потребляющими селен.

Далее о мужских проблемах. Мужчины – сильный или слабый пол? Вопрос риторический: конечно, сильный, ответит большинство. Мужчина сильнее и выносливее физически, репродуктивный потенциал мужчины огромен. Среднестатистический мужчина за жизнь выделяет в среднем 20 л спермы. Теоретически каждый фертильный мужчина способен породить детей в 500 раз больше, чем число людей, живущих сегодня на нашей планете. К счастью, оплодотворением завершается всего один из 228 половых актов. Но когда речь идет о здоровье, мужчины оказываются более уязвимыми... Они чаще болеют раком, чаще и раньше женщин умирают вследствие сердечно-сосудистых заболеваний, инсультов и ожирения. Даже уровень самоубийств среди мужчин выше. Большинство заболеваний, распространенных среди мужчин, связаны с нездоровым образом жизни: злоупотреблением алкоголем, курением, неправильным питанием в сочетании с низкой физической активностью.

Данные о воздействии курения на мужскую фертильность противоречивы, порой даже описывается связь между курением и сохранением высокого уровня тестостерона. Однако у курящих мужчин в бесплодном браке, по сравнению с некурящими, по данным ультразвуковых исследований уменьшен объем семенных пузырьков, снижен объем эякулята, несмотря на парадоксально более высокий уровень тестостерона. Мужчины, регулярно употребляющие алкоголь, имеют значительно более низкое качество спермы, чем те, кто относился к спиртному сдержанно. Исследования показали, что сперматозоиды молодых людей, которые выпивают в день алкогольных напитков больше нормы, менее подвижны. Мужское бесплодие и чрезмерное употребление алкоголя связаны напрямую. Чем более крепкий алкоголь предпочитает мужчина, тем значительнее проблемы, которые могут у него возникать при зачатии ребенка. Ожирение не только эстетическая проблема. Жировая ткань в мужском организме напрямую влияет на обмен тестостерона с его превращением в эстрогены. Нарастающий «лишний» вес мужчины, прежде всего, должен заставить подумать о возможном дефиците тестостерона.

Эмоциональный психологический стресс, неизбежно присутствующий в жизни каждого из нас, стресс, вызванный работой и прочими реалиями современной жизни, также является фактором риска снижения фертильности мужчин из-за ухудшения качества спермы. Сегодня эта связь четко установлена: лица, потерявшие работу, имели более значительное ухудшение качества спермы по сравнению с работающими мужчинами вне зависимости от уровня стресса в служебных условиях. Результаты исследований показали, что психологический стресс негативно влияет на концентрацию сперматозоидов, их патоморфологические изменения, подвижность и способность к оплодотворению яйцеклетки, а интенсивность эмоционального стресса непосредственно влияет на количество сперматозоидов в эякуляте. Главной причиной этого является избыточная выработка глюкокортикоидов, которые за счет снижения уровня гонадотропин-рилизинг-фактора и гонадотропного гормона могут уменьшать и выработку тестостерона, и сперматогенез в целом.

Как показали исследования последних лет, для рождения здорового потомства большое значение имеет возраст отца. В эякуляте десятки миллионов сперматозоидов, а побеждает только один. Видимо, эволюция знала и готовилась к предотвращению не только вымирания человеческой популяции, но и перенаселения планеты. Известно, что сперматогенез продолжается не менее 75 сут, сперма при каждой эякуляции обновляется, но частично, по мере созревания сперматозоидов. Поэтому, если мужчина понервничал, перегрелся в бане с пивом, принимал антибиотики (особенно фторхинолоны) то на протяжении 1,5–3 мес вполне возможны нарушения процессов репродукции, о которых он даже не подозревает. Более того, в возрасте 40 лет и старше анализ стандартной спермограммы может не отражать истинных изменений. Однако современная расширенная диагностика у мужчин этой возрастной группы позволяет выявлять достоверно более частое увеличение фрагментации ДНК, деконденсации хроматина и скорости анеуплоидии спермы. В группе мужчин старше 40 лет эти показатели хуже, чем подобные измененные показатели у мужчин младше 40 лет. Поэтому по современным представлениям мужской возраст 40 лет следует рассматривать в качестве своеобразного относительно безопасного порога допустимого отцовского возраста и при естественном зачатии, и при осуществлении программ вспомогательных репродуктивных технологий. Современные тенденции повышения возраста отцов выражаются в учащении случаев онкологических заболеваний, шизофрении и аутизма у рожденных детей. С повышением возраста ухудшается не только качество спермы, включая повышение фрагментации ДНК сперматозоидов, но и в разы увеличивается число репликаций генома, анеуплоидий, что нередко приводит к потерям беременности и рискам врожденных пороков развития у детей.

Качество спермы может служить индикатором соматических заболеваний. В исследовании американских ученых участвовали 9 387 мужчин в возрасте 30–50 лет, все прошли курс лечения от бесплодия в Стэнфордском медицинском центре с 1994 по 2011 г. Анализ их спермограмм показал, что примерно 1/2 пациентов имели неудовлетворительное качество спермы, у 44% этих пациентов были диагностированы соматические заболевания. Именно поэтому нарушения репродуктивной функции – тревожный сигнал, требующий всестороннего обследования мужчины. Чем хуже показатели спермограммы, тем выше риск наличия эндокринных и сердечно-сосудистых заболеваний, в частности, артериальной гипертензии, кожных заболеваний. Исследования показали, что у этих мужчин существует генетическая предрасположенность к бесплодию, поскольку на репродуктивную функцию влияют 15% генов, большинство из которых контролируют и другие процессы в мужском организме. Так, мужчины с беспло-

дием в 3 раза чаще имеют кардиоваскулярную патологию и ожирение, в 4 раза чаще страдают сахарным диабетом 2-го типа, в 10 раз возрастает риск опухолей яичек, у них, кроме того, имеется склонность к развитию психических заболеваний и депрессии.

Эволюционные психологи высказывают мнение о том, что качество спермы может являться индикатором не только соматических заболеваний, но и интеллектуальных возможностей мужчины. По данным исследования мужчины, набравшие больше очков в нескольких тестах на уровень интеллекта, имели большее количество нормальных сперматозоидов в эякуляте. И напротив, при невысоких результатах оценки интеллекта сперматозоидов было меньше, они были менее подвижны. Это позволяет полагать, что уровень интеллекта – хороший показатель общего здоровья мужчины.

Известно, что в основе большинства таких «мужских бед», как бесплодие, эректильная дисфункция (ЭД), хронический простатит лежит несостоятельность антиоксидантной системы организма – ОС – состояние, при котором клетки подвергаются воздействию чрезмерных уровней активных форм кислорода и свободных радикалов. ОС – это результат дисбаланса между выработкой активных форм кислорода (АФК) и их захватом естественными антиоксидантами. Опасность заключается в том, что ОС приводит к развитию эндотелиальной дисфункции – нарушению функции эндотелия (дисбалансу между вазодилатацией и вазоконстрикцией, обусловленному уменьшением выработки сосудорасширяющих и увеличением синтеза сосудосуживающих факторов). ОС в мужском организме действует по тем же закономерностям, что и в организме женщины.

Согласно эпидемиологическим данным ЭД в мире страдают более 150 млн мужчин, однако уже через 20 лет ожидаемое число мужчин с ЭД достигнет 322 млн. Эта проблема напрямую связана с ОС и эндотелиальной дисфункцией. Как известно, для нормальной эрекции необходим оксид азота. Оксид азота (NO) – важнейший биологический медиатор деятельности гладкой мускулатуры сосудистой стенки, в том числе и гладкой мускулатуры мужской сексуальной сферы. Основным источником оксида азота является эндотелий. Нарушение функции эндотелия обуславливает недостаточный синтез и повышенное разрушение оксида азота. Поэтому можно ставить знак равенства между эндотелиальной дисфункцией и ЭД.

Проблема бесплодия с каждым годом для нашей страны становится все актуальнее. Если 10 лет назад процент бесплодных браков в нашей стране составлял 18,5%, то на сегодняшний день этот показатель приблизился к 25%, т.е. каждая четвертая семья бесплодна. Демографы предупреждают: если не улучшить ситуацию, численность населения уже к 2030 г. со 144 может сократиться до 120 и даже 80 млн человек. Чтобы сохранить численность населения, каждая женщина детородного возраста должна рожать не менее трех детей, и желательно здоровых. Но вот способность женщины зачать, выносить и родить здорового ребенка в 89% зависит именно от мужчины. Здесь опять возникает угроза для мужчины от ОС. Особенно чувствительны к окислительному повреждению сперматозоиды из-за большого количества полиненасыщенных жирных кислот в их клеточной мембране. Одной из ключевых особенностей влияния окислительного стресса на сперматозоиды является индукция процесса перекисного окисления липидов, что приводит к образованию альдегидов, потенциально способных нарушить функцию сперматозоидов через образование комплексов ДНК и ключевых белков. Именно они обеспечивают подвижность сперматозоидов и осуществление акросомальной реакции – соединения мембран сперматозоида и яйцеклетки для его проникновения. Однако ненасыщенный ха-

рактер этих молекул и делает их уязвимыми к воздействию свободных радикалов и процессам перекисного окисления липидов в цитоплазматической оболочке сперматозоидов.

Таким образом, ОС вызывает накопление липидных пероксидов на поверхности сперматозоидов, что ведет к потере подвижности сперматозоидов, повреждение хромосом и последующие генетические нарушения, активацию апоптоза в сперматозоидах, нарушения акросомальной реакции, позволяющей сперматозоиду проникать в яйцеклетку. Все это приводит к бесплодию мужчины. В литературе приводятся разные сведения о частоте встречаемости идиопатической патоспермии. Так, по данным ВОЗ ее распространенность среди бесплодных мужчин составляет 75,1%.

Одна из распространенных мужских проблем – воспалительные заболевания предстательной железы. Официальная статистика свидетельствует о наличии простатита у 30–65% мужчин старше 25 лет, не говоря о статистике неофициальной, цифры которой выше раза в полтора. Современные исследования показали высокую распространенность бессимптомной инфекции полового тракта среди бесплодных супружеских пар. При этом концентрацию патогенов в эякуляте выше  $10^3$  КОЕ/мл считают значительной бактериоспермией. Подавляющее большинство (до 79%) бесплодных мужчин имеют бессимптомную инфекцию, поэтому рутинное обследование таких мужчин вполне актуально.

И при хроническом простатите организм мужчины сталкивается с ОС. Еще в середине 1990-х годов был подтвержден ОС в сперме пациентов с простатитом и инфекцией мужских половых органов. Он обусловлен, с одной стороны, повышением уровня свободных радикалов, с другой – подавлением общей антиоксидантной способности секрета простаты. Отечественные исследования показали, что хронический бактериальный простатит в 75% случаев приводит к увеличению продукции АФК в сперме в среднем в 15 раз. ОС в сперме – следствие воспалительной реакции, возникшей на фоне избыточного количества микроорганизмов в органах мужского репродуктивного тракта. Агглютинация сперматозоидов на фоне гиперпродукции АФК протекает на фоне воспалительных реакций. Большинство отечественных урологов правомерно связывают ЭД с хроническим простатитом, поскольку в их основе лежит ОС, а антиоксидантная терапия при этом должна быть комплексной и проводиться одновременно.

Селцинк Плюс является оптимальным сбалансированным антиоксидантным комплексом для терапии проявлений мужского ОС. Входящий в его состав селен – 0,05 мг – важнейший онкопротектор. Он является частью глутатионпероксидазы – фермента, защищающего клеточные мембраны от повреждения оксидантами. Существует тесная зависимость между высоким содержанием селена в рационе питания и низкой смертностью от рака простаты у мужчин. В виде селенопротеина входит в состав капсулы сперматозоида и несет ответственность за сохранность целостности жгутиков и подвижность сперматозоидов. Цинк – 7,2 мг – участвует в сперматогенезе, синтезе тестостерона, входит в состав супероксиддисмутазы, нейтрализующей избыток АФК, отвечает за сохранение генов в процессе сперматогенеза, обеспечивает нормальное созревание и подвижность сперматозоидов, оптимальную консистенцию и антибактериальную активность спермоплазмы. Содержание цинка в сперматозоидах очень высокое – 1900 мкг/г. Именно сперматозоиды являются носителями запаса цинка, необходимого для нормального течения всех фаз дробления оплодотворенной яйцеклетки, вплоть до ее фиксации в полости матки. О роли  $\beta$ -каротина, аскорбиновой кислоты и  $\alpha$ -токоферола мы написали выше. Селцинк Плюс обладает дополнительными противовоспалительными, цитопротективными, иммуномодулирующими и анти-

склеротическими свойствами. Благодаря перечисленным преимуществам он снижает ОС и увеличивает количество сперматозоидов, их подвижность, увеличивает число нормальных форм.

Цинк необходим для биологической активности гормона тимуса, который отвечает за цитотоксичность Т-лимфоцитов и синтез ими цитокинов. При дефиците цинка возникает дисбаланс между субпопуляциями Т-хелперов, снижается синтез интерлейкина-2 и интерферона  $\gamma$ . При этом ослабляется активность естественных клеток-киллеров. Являясь компонентом ретинол-переносящего белка, цинк вместе с витамином А и витамином С препятствует возникновению иммунодефицита, стимулирует синтез антител и оказывает противовирусное действие. Селцинк Плюс восполняет дефицит цинка, селена, витаминов Е, А, С, необходимых для нормального функционирования половой системы. Следует учитывать, что для проявления антиоксидантных свойств этих витаминов организму необходимы их дозы, значительно превышающие суточную потребность. Именно Селцинк Плюс это обеспечивает, поскольку в одной его таблетке содержится 180 мг (257% суточной потребности) витамина С и 31,5 мг (315% суточной потребности) витамина Е.

Исследования последних лет показали, что повышенные уровни селена в сыворотке крови связаны со снижением риска рака простаты. В результате поиска литературы в Pubmed и Embase, Medline и Кохрановской библиотеке вплоть до сентября 2016 г. определены для анализа 17 исследований около 35 тыс. пациентов. Метаанализ был проведен по результатам этих исследований, чтобы изучить связь между уровнем селена в сыворотке крови и риском развития рака простаты. В результате метаанализа исследования показали обратную зависимость между уровнем селена в сыворотке крови и риском рака простаты: повышенный уровень сывороточного селена связан с уменьшенным риском рака простаты.

Селцинк Плюс в настоящее время убедительно доказал свою клиническую эффективность и безопасность. Доказаны его успешное применение в комбинированной терапии хронического простатита и аденомы предстательной железы, высокая эффективность при лечении нарушений сперматогенеза и хронического простатита. По данным НИИ урологии в результате приема препарата Селцинк Плюс по 2 таблетки в течение 1 мес объем эякулята у больных хроническим простатитом 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. О позитивных результатах терапии больных хроническим простатитом свидетельствуют нормализация морфологических характеристик предстательной железы и семенных пузырьков, снижение уровня лейкоцитов и улучшение мочеиспускания. Было показано, что применение препарата Селцинк Плюс в комбинации с традиционной терапией при лечении хронического простатита в сочетании с аденомой простаты оправдано, что достоверно подтверждено данными клинических и инструментальных исследований. Включение препарата Селцинк Плюс в комплексную терапию мужчин способно улучшить показатели фертильности, а также способствовать предотвращению и эффективному лечению ЭД и позволяет сохранить копулятивную функцию. Отечественные специалисты по праву считают, что антиоксиданты при лечении нарушений репродуктивной функции мужчин еще вчера были компонентом эмпирической терапии, но сегодня это патогенетическая терапия. Европейской ассоциацией урологов еще в 2013 г. антиоксиданты рекомендованы для терапии идиопатического бесплодия.

Сегодня мы считаем, что лекарственный витаминно-минеральный комплекс Селцинк Плюс у пациентов при хроническом простатите и мужском бесплодии помогает снизить ОС, увеличить количество сперматозоидов, их подвижность и число нормальных форм. Он восполняет дефицит цинка, селена, витаминов Е, А, С, необходимых для нормального функционирования половой системы. Как профилактический компонент терапии он показан пациентам, принимающим диуретики, избыточно употребляющим алкоголь, имеющим симптомы дефицита микронутриентов. Кроме того, он может быть эффективен для профилактики и лечения ЭД, улучшения показателей фертильности мужчин при планировании беременности и лечении мужского бесплодия, в комплексной терапии хронического простатита, хронического пиелонефрита и цистита.

Недавние отечественные исследования выявили связь между изменением концентрации микроэлементов, в частности цинка, и возникновением предиабета – состояния, предшествующего этому заболеванию. Сахарным диабетом 2-го типа страдают около 6% человечества. Им больше всего рискуют заболеть мужчины и женщины старше 45 лет. В связи с серьезными гормональными перестройками особой опасности подвержены женщины в постменопаузе – завершающей стадии климакса. Считается, что ряд токсичных металлов (кадмий, ртуть) способствует

развитию инсулинорезистентности и, впоследствии, сахарного диабета. Вопрос о том, служат ли нарушения обмена микроэлементов причиной инсулинорезистентности, изучен еще недостаточно. Однако новые экспериментальные данные дают основания полагать, что определенная связь существует: концентрации большинства исследуемых микроэлементов постоянны, однако в случае цинка его количество в сыворотке крови женщин с предиабетом снижается на 10%. Известно, что цинк играет важную роль в синтезе инсулина  $\beta$ -клетками поджелудочной железы, а также усиливает восприимчивость тканей организма к этому гормону. Эти данные подчеркивают важность из-

учения обмена цинка на этапах развития сахарного диабета 2-го типа. Оценка обеспеченности организма этим микроэлементом может свидетельствовать о риске возникновения заболевания. Она подчеркивает возможность применения цинксодержащих препаратов в качестве профилактической меры.

В заключение хочу еще раз подчеркнуть не только важность проблемы применения микроэлементов и антиоксидантов у женщин и мужчин в самом широком аспекте сексуальных, репродуктивных и соматических расстройств, но и необходимость дальнейших комплексных научных исследований по этой проблеме.

---

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРЕ

**Борисов Владимир Викторович** – д-р мед. наук, проф. каф. внутренних, профессиональных болезней и ревматологии медико-профилактического фак-та ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М.Сеченова».  
E-mail: vwb56@yandex.ru

# Как терапия урологических заболеваний влияет на микробиом: стандартные подходы в сравнении с альтернативными (реферат статьи)\*

К.Л.Локшин✉

ООО «Глобал Медикал Систем». 121099, Россия, Москва, 1-й Николощеповский пер., д. 6, стр. 1

✉k\_lokshin@hotmail.com

До недавнего времени считалось, что моча здоровых людей стерильна. Однако благодаря использованию новых диагностических методик было продемонстрировано наличие в мочевом пузыре микробиома со множеством различных видов бактерий. Потенциальный вред, наносимый бактериями мочевому пузырю, зависит не только от их вирулентности, но и от воспалительного ответа организма. В настоящее время исследователями продемонстрирован протективный эффект бессимптомной бактериурии от рецидивов инфекций мочевыводящих путей. Установлено также, что некоторые бактерии в микробиоме пищеварительного тракта, такие как *Oxalobacter formigenes*, защищают от образования оксалатно-кальциевых камней. Во всем мире отмечается быстрый рост резистентности уропатогенов к антибиотикам. Основной причиной этого является неправильное и зачастую неоправданное назначение последних. Представляется, что вместо борьбы с патогенами во многих случаях было бы более полезным воздействовать на воспалительную реакцию организма и сохранять защитную бактериальную микрофлору. Благодаря своим антиадгезивным, противовоспалительным, спазмолитическим и антиноцицептивным свойствам препарат из трех растений – золототысячника, любистка и листьев розмарина, далее ЗЛР (Канефрон® Н, Bionorica SE, Ноймаркт, Германия) – в пилотном исследовании продемонстрировал очень хорошие результаты при лечении острого неосложненного цистита. Также недавно было начато клиническое исследование III фазы по сравнению ЗЛР с фосфомицином трометамолом. Исследование микробиома кишечника у мышей показало, что даже однократная доза фосфомицина, как и курсовое применение нитрофурантоина, приводят к существенным его изменениям, тогда как фитотерапия препаратом ЗЛР не оказывала негативного влияния и в значительной степени сохраняла имеющийся микробиом.

**Ключевые слова:** микробиом, цистит, инфекция мочевыводящих путей, фитотерапия.

**Для цитирования:** Локшин К.Л. Как терапия урологических заболеваний влияет на микробиом: стандартные подходы в сравнении с альтернативными (реферат статьи). Consilium Medicum. 2018; 20 (7): 69–72. DOI: 10.26442/2075-1753\_2018.7.69-72

## Review

### How the microbiome is influenced by the therapy of urological diseases: standard versus alternative approaches (article summary)\*

K.L.Lokshin✉

Global Medical System. 121099, Russian Federation, Moscow, 1-i Nikoloshchepovskii per., d. 6, str. 1

✉k\_lokshin@hotmail.com

#### Abstract

Until recently it was considered that urine of healthy people is sterile. However, with the use of new diagnostic methods it was demonstrated that microbiome with many various bacteria species is present in urinary bladder. Potential damage from bacteria in urinary bladder depends not only on their virulence but also on inflammatory response of the body. A protective effect of asymptomatic bacteriuria on urinary tract infections relapses was demonstrated. It was also established that some bacteria in the gut microbiome such as *Oxalobacter formigenes* protect from calcium oxalate stone formation. A fast increase in uropathogens antibiotic resistance is observed all over the world. The main reason for this is improper and sometimes unreasonable antibiotic use. It appears that instead of combating the pathogens it would be more useful to target the inflammatory body reaction and to preserve the protective bacterial flora. Due to its antiadhesive, antiinflammatory, spasmolytic, and antinociceptive effects the use of three herbs combination – centaury, lovage, and rosmarin leaves, CLR (Canephron® N, Bionorica SE, Neumarkt, Germany) in the pilot study demonstrated excellent results in acute uncomplicated cystitis treatment. Also a phase 3 clinical study of CLR and fosfomycin trometamol use comparison has started. Gut microbiome assay in mice showed that even a single dose of fosfomycin as well as nitrofurantoin course result in substantive microbiome changes, whereas phytotherapy with CLR did not show any negative influence.

**Key words:** microbiome, cystitis, urinary tract infection, phytotherapy.

**For citation:** Lokshin K.L. How the microbiome is influenced by the therapy of urological diseases: standard versus alternative approaches (article summary)\*. Consilium Medicum. 2018; 20 (7): 69–72. DOI: 10.26442/2075-1753\_2018.7.69-72

## Обзор

### Микробиом мочевыводящей системы у здоровых людей

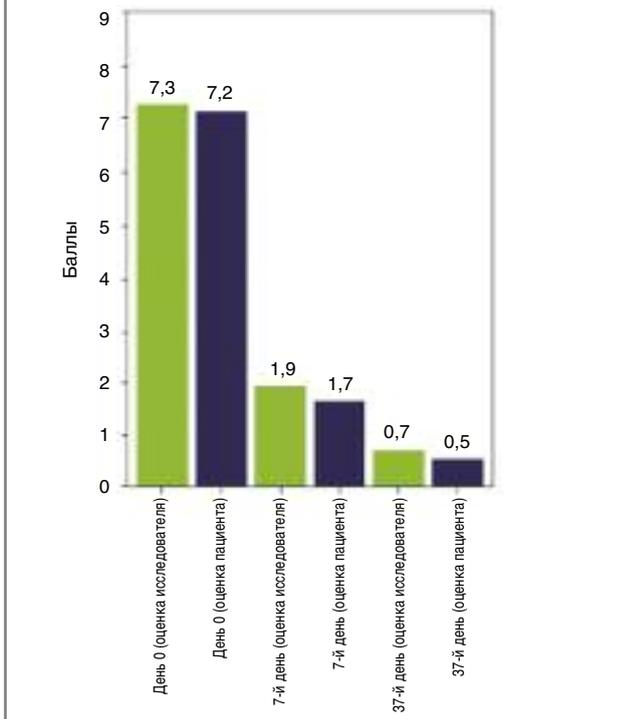
Использование секвенирования ампликонов гена 16S рДНК и расширенных современных методик культурального исследования мочи позволило установить, что моча у здоровых сексуально активных мужчин и женщин в обычных условиях нестерильна, что противоречит общепринятому мнению [1–3]. В исследовании М.Когана и соавт. [1]

было продемонстрировано, что у мужчин и женщин в группе факультативных аэробных бактерий преобладают кластеры коагулазонегативного стафилококка и виды *Corynebacterium* sp., в группе неклостридиальных анаэробных бактерий у женщин преобладают кластеры бактерий видов *Lactobacillus* sp. и *Peptococcus* sp., а у мужчин – виды *Eubacterium* sp. Полученные данные о нормальных микробиальных сообществах в моче могут изменить стандарт-

\*Подготовлено по статье Набер К.Г., Коган М.И., Вагенленер Ф. и др. Как терапия урологических заболеваний влияет на микробиом: стандартные подходы в сравнении с альтернативными. Clinical Phytoscience 2017; 3 (8). DOI. org/10.1186/s40816-017-0045-8

\*based on the article Naber K.G., Kogan M.I., Wagenlehner F. et al. How the microbiome is influenced by the therapy of urological diseases: standard versus alternative approaches. Clinical Phytoscience 2017; 3 (8). DOI. org/10.1186/s40816-017-0045-8

**Рис. 1. Ослабление симптомов у пациентов женского пола с ОНЦ, получавших лечение фитопрепаратом ЗЛР в течение 7 дней, согласно оценке пациентов и исследователей [11].** Суммарный балл ОНЦ оценивался в 0, 7 и 37-й день (полная популяция анализа, n=125) и включал симптомы дизурии, частоту и неотложность позывов к мочеиспусканию.



ные подходы к диагностике и лечению инфекций и воспалительных заболеваний мочеполовых путей.

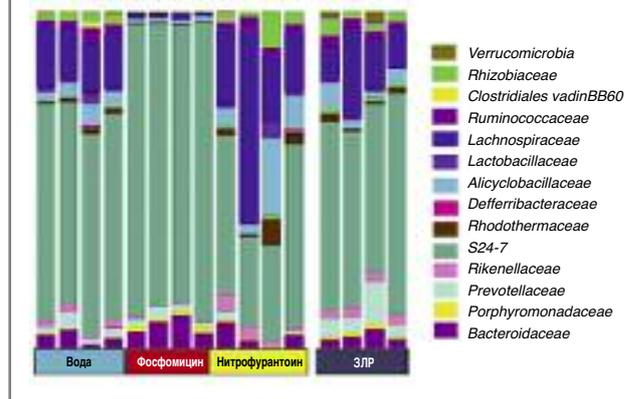
#### **Бессимптомная бактериурия является нормальным состоянием**

Учитывая, что у большинства людей бактерии присутствуют в мочевыводящих путях, бессимптомная бактериурия (ББУ) является очень частым явлением, которое необходимо четко дифференцировать от симптоматической инфекции мочевыводящих путей (ИМП). Потенциальный ущерб, наносимый бактериями в мочевом пузыре, зависит не только от их вирулентности, но и от воспалительного ответа организма. При ББУ организм и патогены создают форму сосуществования, в которой вирулентность бактериальных штаммов и ответ организма понижены. Более того, колонизация специфичными штаммами *Escherichia coli* может даже защищать от симптоматических эпизодов ИМП. Так, в плацебо-контролируемом исследовании в мочевой пузырь пациентов, склонных к рецидивам ИМП, инстиллировали штамм *E. coli* 83972, изначально выделенный у пациента с ББУ. Исследование не только продемонстрировало, насколько эффективен этот вид лечения, но и позволило сделать вывод, что схожие штаммы *E. coli* также могут препятствовать инфицированию мочевыводящих путей вирулентными и устойчивыми к антибиотикам бактериями [4].

#### **За или против лечения бессимптомной бактериурии антибиотиками?**

Для оценки целесообразности антибиотикотерапии при ББУ Т.Кай и соавт. [5, 6] сравнили два различных подхода к лечению женщин, склонных к рецидивирующим ИМП и демонстрирующих ББУ между эпизодами симптоматики. Пациентки были разделены на две группы: в группе А (n=257) пациентки с ББУ не получали лечение антибиотиками, а в группе В (n=293) антибиотикотерапия проводилась. В группе А наблюдалась значительно меньшая частота эпизодов симптоматики ИМП, чем в группе В. Более того,

**Рис. 2. Защита микробиома препаратом ЗЛР в сравнении с влиянием фосфомицина и нитрофурантоина после ежедневного введения мышам через зонд ЗЛР и антибиотиков соответственно [12].**



штаммы *E. coli* у пациентов группы В демонстрировали значимо более высокую степень резистентности к ряду антибиотиков, включая амоксициллин/клавулановую кислоту, триметоприм/сульфаметоксазол и ципрофлоксацин. Таким образом, авторы сделали вывод, что лечение ББУ антибиотиками может быть даже опасным [7].

Интересно, что, исследуя другую область урологии – мочекаменную болезнь, Р.Зинер и соавт. [8] установили роль бактерии *Oxalobacter formigenes* в предотвращении образования оксалатно-кальциевых мочевых камней. Данная бактерия колонизирует кишечный тракт и принимает участие в метаболизме оксалатов. Исследование выявило, что у пациентов с наличием *O. formigenes* в микробиоме желудочно-кишечного тракта частота рецидивов образования камней значительно ниже. Кроме того, было продемонстрировано, что отсутствие *O. formigenes* у пациентов, склонных к образованию камней в почках, вероятно обусловлено использованием антибиотиков. Полученные данные позволяют предположить, что антибиотикотерапия может увеличивать риск образования оксалатно-кальциевых камней.

#### **Использование антибиотиков при острых инфекциях мочевыводящих путей**

По данным эпидемиологических исследований, у каждой второй женщины в течение ее жизни возникает хотя бы один острый эпизод ИМП, а 30% страдают от рецидивирующего цистита. При этом подавляющее большинство возбудителей ИМП – уропатогенная *E. coli* из соседнего желудочно-кишечного тракта. Острый неосложненный цистит (ОНЦ) является наиболее частой причиной назначения антибиотиков в амбулаторной практике, а урология является одной из областей медицины с наивысшим уровнем амбулаторных назначений антибиотиков.

#### **Насколько распространена резистентность к антибиотикам?**

По мнению Всемирной организации здравоохранения, быстрый рост резистентности бактерий к антибиотикам является одной из трех крупнейших проблем здравоохранения в мире. В 2014 г. профессор Ф.Вагенленер и соавт. [9] провели в Германии исследование резистентности энтеробактерий (кишечной палочки, клебсиеллы, протей, энтеробактера) к антибиотикам. Было установлено, что до 10–25% *E. coli* устойчивы к III поколению цефалоспориновых антибиотиков, а 1–5% *Klebsiella pneumoniae* продемонстрировали резистентность даже к карбапенемам. Последнее особенно опасно, поскольку резистентные к карбапенему штаммы *E. coli* имеют тенденцию становиться супербактериями – приобретать устойчивость ко всем существующим антибиотикам.

Авторы исследования сделали вывод, что резистентность к антибиотикам широко распространена у пациентов с ИМП; что у многих штаммов имеет место мультилекарственная резистентность и чем тяжелее инфекция, тем выше уровень резистентности.

Причиной быстрого распространения лекарственной устойчивости у уропатогенов вероятнее всего является неправильное и зачастую неоправданное применение антибиотиков.

С учетом вышесказанного правомерным становится вопрос о том, всем ли пациенткам с ОНЦ полезна терапия антибиотиками? Ведь частота спонтанного выздоровления у этих пациенток очень высокая, риск осложнений низкий, а вероятность развития бактериальной резистентности в результате антибиотикотерапии высокая.

### ***Противовоспалительная терапия вместо противомикробной***

Накопление знаний о взаимодействиях организм–патоген приводит к абсолютно новым терапевтическим подходам. Так, в случае неосложненной ИМП можно избежать применения антибиотиков широкого спектра действия и использовать противовоспалительные препараты. Таким образом, вместо борьбы с патогенами во многих случаях было бы более полезным воздействовать на воспалительную реакцию организма, сохраняя защитную нормальную бактериальную микрофлору. Эта концепция «толерантности организма» нацелена на развитие устойчивости организма к патогенам.

В подтверждение правомерности данной теории I.Gágyor и соавт. провели сравнительное исследование эффективности ибупрофена и фосфомицина в лечении пациенток с ОНЦ [10]. Исследование продемонстрировало, что применение антибиотиков не является абсолютно необходимым. Если симптомы сохранялись или ухудшались, пациентки в группе ибупрофена также могли быть переведены на терапию антибиотиками. Тем не менее 2/3 женщин смогли достичь удовлетворительных результатов лечения противовоспалительной терапией, и лишь 1/3 потребовался антибиотик. На 7-й день у большинства пациенток симптомы не наблюдались. В группе фосфомицина, однако, симптомы исчезали быстрее.

### ***Многоцелевая фитотерапия***

Многоцелевая или мультитаргетная фитотерапия может стать значимым звеном в лечении неосложненной ИМП. В течение десятилетий в качестве поддерживающего лечения при острой и рецидивирующей ИМП использовался лекарственный препарат, содержащий комбинацию трех растений – золототысячника, любистока и розмарина (ЗЛР), демонстрирующих широкий спектр фармакологической активности. Препарат обладает не только противовоспалительным эффектом, но и антиадгезивными, спазмолитическими и антиноцицептивными свойствами. Таким образом, он уменьшает чувство жжения во время мочеиспускания, спазмы в проекции мочевого пузыря и препятствует адгезии бактерий к слизистой мочевого пузыря.

### ***Обнадеживающее пилотное исследование***

В открытом пилотном исследовании 125 женщин с ОНЦ получали лечение вышеописанным комбинированным фитопрепаратом ЗЛР в течение 7 дней [11]. В этом исследовании также был возможен переход на терапию антибиотиком, если симптомы сохранялись или усиливались.

По данным исследователей, в ходе терапии фитопрепаратом ЗЛР тяжесть симптомов существенно снижалась. Специфичные для цистита симптомы, такие как дизурия, поллакиурия и неотложные позывы к мочеиспусканию, сохранялись лишь слабыми или полностью исчезали к 7-му дню

лечения у 71% пациенток. В среднем фитотерапия у 74% пациенток снизила балл симптомов с 7,3 до 1,9 (рис. 1).

Подавляющему большинству женщин (98%) терапия антибиотиками не понадобилась. Ни у кого из пациенток, успешно перенесших лечение, к 37-му дню не развился ранний рецидив заболевания. Лечение очень хорошо переносилось участницами исследования, нежелательных явлений зарегистрировано не было.

В настоящее время проводится двойное слепое рандомизированное клиническое исследование III фазы, в котором у женщин с ОНЦ сравнивается эффективность растительного препарата ЗЛР с антибиотиком фосфомицином (ClinicalTrials.gov identifier: NCT02639520). В исследование включены 659 пациенток. Публикация результатов этого исследования ожидается в ближайшее время.

#### **Терапия, сохраняющая микробиом**

Еще одним преимуществом терапии фитопрепаратом ЗЛР является незначительное сопутствующее негативное воздействие в сравнении с терапией антибиотиками. Многие побочные эффекты антибиотиков, например, жалобы со стороны желудочно-кишечного тракта, аллергии и вагинальные грибковые инфекции, обусловлены сдвигами в колонизации организма бактериями. Подробные знания об этом стали возможны только с использованием современных методов секвенирования ДНК, поскольку многие бактерии вообще невозможно обнаружить традиционными методами культивирования.

В исследовании А.Гесснер и соавт. [12] проанализирован кишечный микробиом мышей, получавших либо однократную дозу фосфомицина, либо нитрофурантоин в течение 7 дней, либо воду без действующего вещества, либо две различных дозы фитопрепарата ЗЛР. Лечение фосфомицином или нитрофурантоином продемонстрировало массивный сдвиг в микробиоме, тогда как терапия описываемой фитокombинацией существенно не повлияла на кишечную бактериальную микрофлору. В кале мышей, получавших лечение фитопрепаратом ЗЛР, было обнаружено альфа-разнообразие, показатель биоразнообразия бактерий, уровень которого соответствовал таковому у мышей, получавших только воду (рис. 2).

Это наблюдалось даже в том случае, когда растительную комбинацию вводили в дозе, в 10 раз превышающей эквивалентную дозу для человека, что согласуется с очень хорошей переносимостью препарата ЗЛР в пилотном исследовании.

В то же время показатели бактериального состава кала у мышей, получавших лечение нитрофурантоином, были вне пределов нормального диапазона. Данные изменения были еще более выраженными у мышей, которые получили однократную дозу фосфомицина. Некоторые семейства бактерий у них даже полностью исчезли.

## **Заключение**

Клинические и экспериментальные исследования последних лет свидетельствуют о том, что парадигма лечения острого неосложненного цистита заметно меняется. Вместо антибиотикотерапии, т.е. борьбы с патогенами, может быть более полезным воздействовать на воспалительную реакцию организма. Таким образом можно избежать сопутствующего повреждения здорового микробиома, возникающего в результате лечения антибиотиками. В этом контексте все большую роль могут играть фитотерапевтические препараты, возможности которых необходимо исследовать далее в проспективных рандомизированных клинических исследованиях.

#### **Литература/References**

1. Kogan MI, Naboka YL, Ibishev KS et al. Human urine is not sterile – shift of paradigm. *Urol Int* 2015; 94 (4): 445–52.
2. Hilt EE, McKinley K, Pearce MM et al. Urine is not sterile: use of enhanced urine culture techniques to detect resident bacterial flora in the adult female bladder. *J Clin Microbiol* 2014; 52 (3): 871–6.
3. Siddiqui H, Nederbragt AJ, Lagesen K et al. Assessing diversity of the female urine microbiota by high throughput sequencing of 16S rDNA amplicons. *BMC Microbiol* 2011; 11: 244.
4. Wullt B, Svanborg C. Deliberate establishment of asymptomatic bacteriuria – a novel strategy to prevent recurrent UTI. *Pathogens* 2016; 5: 52. DOI: 10.3390/pathogens5030052
5. Cai T, Mazzoli S, Mondaini N et al. The role of asymptomatic bacteriuria in young women with recurrent urinary tract infections: to treat or not to treat? *Clin Inf Dis* 2012; 55 (6): 771–7.
6. Cai T, Nesi G, Mazzoli S et al. Asymptomatic bacteriuria treatment is associated with a higher prevalence of antibiotic resistant strains in women with urinary tract infections. *Clin Infect Dis* 2015; 61 (11): 1655–61.
7. Wagenlehner FME, Naber KG. Treatment of asymptomatic bacteriuria might be harmful. *Clin Infect Dis* 2015; 61 (11): 1662–3.
8. Siener R, Bangen U, Sidhu H et al. The role of Oxalobacter formigenes colonization in calcium oxalate stone disease. *Kidney Int* 2013; 83: 1144–9.
9. Wagenlehner FM, Bartoletti R, Cek M et al. Antibiotic stewardship: a call for action by the urologic community. *Eur Urol* 2013; 64: 358–60.
10. Gágyor I, Bleidorn J, Kochen MM et al. Ibuprofen versus fosfomycin for uncomplicated urinary tract infection in women: randomised controlled trial. *BMJ* 2015; 351: h6544.
11. Ivanov D, Abramov-Sommariva D, Moritz K et al. An open label, non-controlled, multicentre, interventional trial to investigate the safety and efficacy of Canephron® N in the management of uncomplicated urinary tract infections (uUTIs). *Clin Phytoscience* 2015; 1: 7. DOI: 10.1186/s40816-015-0008-x
12. Gessner A. The influence of urologic therapeutics on the microbiome in an experimental model. In: How the microbiome is influenced by the therapy of urological diseases: standard vs. alternative approaches. Munich: 31st Annual EAU Congress, 2016.
13. Schwabe U, Pfaffrath D, ed. *Arzneiverordnungs-Report 2014*. Springer 2014; cited according to Bundesamt für Verbraucherschutz und Lebensmittelsicherheit, Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie e.V. GEMAP 2015 – Bericht über den Antibiotikaverbrauch und die Verbreitung von Antibiotikaresistenzen in der Human- und Veterinärmedizin in Deutschland. Rheinbach: Antinfektives Intelligence, 2016.

#### **СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРЕ**

Локшин Константин Леонидович – д-р мед. наук, рук. центра урологии GMS Clinic. E-mail: k\_lokshin@hotmail.com







