

# УРОЛОГИЯ/ХИРУРГИЯ

## УРОЛОГИЯ

Патогенетические подходы к лечению мочекаменной болезни; купирование симптомов нижних мочевых путей; современная тактика при инфекциях мочевыводящих путей

## ХИРУРГИЯ

Иммунологические нарушения у пациентов с тяжелым острым панкреатитом; лечение трофических язв и ран у больных с синдромом диабетической стопы

## АНЕСТЕЗИОЛОГИЯ

Межфасциальные блокады поперечного пространства живота в комплексной анестезии в плановой лапароскопической хирургической практике



4 602009 279522





ЖИЗНЬ ДАЁТ ПОВОДЫ  
ДЛЯ СТРЕССА.  
ВЫ ДАЁТЕ  
ПОВОД ДЛЯ СЧАСТЬЯ

## ДИНАМИКО ЛОНГ

ТАДАЛАФИЛ 5 МГ, 20 МГ

СЕКСУАЛЬНУЮ ЖИЗНЬ МОЖНО  
ИГНОРИРОВАТЬ  
ИЛИ ПРОЛОНГИРОВАТЬ.



Сокращенная информация по применению лекарственного препарата. Регистрационный номер: ЛП-003558. Торговое наименование: Динамико Лонг. Международное непатентованное наименование: тадалафил. Активные действующие вещества: тадалафил. Лекарственная форма: таблетки, покрытые пленочной оболочкой. Показания к применению: эректильная дисфункция (ЭД); симптомы нижних мочевых путей (СНМП) у пациентов с доброкачественной гиперплазией предстательной железы (ДГПЖ) (для дозировки 5 мг); ЭД у пациентов с СНМП на фоне ДГПЖ. Способ применения и дозы: для приема внутрь. Применение по показанию ЭД: для пациентов с частой сексуальной активностью (>2 раз в неделю); рекомендованная частота приема — ежедневно, один раз в сутки 5 мг, в одно и то же время, вне зависимости от времени приема пищи. Суточная доза может быть снижена до 2,5 мг. Для пациентов с нечастой сексуальной активностью (<2 раз в неделю); рекомендованная доза — 10 мг перед предполагаемой сексуальной активностью, независимо от приема пищи, как минимум за 16 минут до предполагаемой сексуальной активности. Рекомендованная максимальная суточная доза — 20 мг. Максимальная рекомендованная частота приема — 1 раз в сутки. Применение по показанию СНМП у пациентов с ДГПЖ / ЭД у пациентов с СНМП на фоне ДГПЖ: рекомендуемая доза при ежедневном применении один раз в сутки — 5 мг; препарат следует принимать приблизительно в одно и то же время дня, независимо от времени сексуальной активности. Полную информацию см. в инструкции по применению. Противопоказания: повышенная чувствительность к тадалафилу или к любому компоненту препарата; прием препаратов, содержащих любые органические нитраты; возраст до 18 лет; противопоказания к сексуальной активности у пациентов с заболеваниями сердечно-сосудистой системы: инфаркт миокарда, нестабильная стенокардия или возникновение приступа стенокардии во время полового акта, хроническая сердечная недостаточность, неконтролируемые аритмии, артериальная гипотензия, неконтролируемая артериальная гипертензия, ишемический инсульт; потеря зрения вследствие развития неартериитной передней ишемической оптической нейропатии; одновременное применение с доксазозином, с другими ингибиторами ФДЭ-5, с другими вариантами терапии ЭД, со стимуляторами гуанилатциклазы; применение у пациентов с тяжелой почечной недостаточностью: дефицит лактазы, непереносимость лактозы, глюкозо-галактозная мальабсорбция. Полную информацию см. в инструкции по применению. Побочное действие: головная боль; «приливы» крови к лицу; заложенность носа; диспепсия; боль в спине, миалгия, боль в конечностях. Полную информацию см. в инструкции по применению. С осторожностью: пациентам с тяжелой печеночной недостаточностью, принимающим альфа1-адреноблокаторы, с предрасположенностью к приапизму; при одновременном приеме с ингибиторами изофермента CYP3A4. Полную информацию см. в инструкции по применению. Срок годности: 2 года. Условия отпуска: по рецепту. Полная информация по препарату содержится в инструкции по медицинскому применению. Отпускается по рецепту. Предназначено для информирования специалистов здравоохранения. Не предназначено для демонстрации пациентам.



## РМЖ

№ 11, 2019

### Учредитель

ООО «Русский Медицинский Журнал»

### Издатель и редакция

ООО «Медицина-Информ»

Адрес: 1117628, г. Москва, ул. Ратная, д. 8

Телефон: (495) 545-09-80, факс: (499) 267-31-55

Электронная почта: postmaster@doctormedia.ru

URL: <http://www.rmj.ru>

### директор

А.М. Шутая

### главный редактор

А.Д. Каприн

### шеф-редактор

Ж.Г. Оганезова

### медицинский редактор

Н.Ш. Бегмуродова

### редактор-корректор

Т.В. Дека

### коммерческий директор

О.В. Филатова

### отдел рекламы

Е.Л. Соснина

М.М. Андрианова

### дизайн

Д.Б. Баранов

В.В. Рочев

### отдел распространения

М.В. Казаков

Е.В. Федорова

Е.А. Шинтяпина

### техническая поддержка

и версия в Интернет

К.В. Богомазов

Отпечатано: ООО «Вива-Стар»

Адрес: 107023, г. Москва, ул. Электроставская, д. 20, стр. 3

Тираж 30 000 экз. Заказ № 270802

Распространяется по подписке (индекс 57972)

Зарегистрировано Федеральной службой по надзору в сфере связи, информационных технологий и массовых коммуникаций (Роскомнадзором)

Свидетельство о регистрации средства массовой информации

ПИ №ФС77-73421 от 03 августа 2018 года

Журнал является научным изданием для врачей, в связи с чем на него не распространяются требования

Федерального закона от 29.12.2010 436-ФЗ

«О защите детей от информации, причиняющей вред их здоровью и развитию»

За содержание рекламных материалов редакция ответственности не несет

Опубликованные статьи не возвращаются и являются собственностью редакции

Правила оформления статей, представляемых к публикации в «РМЖ», указаны на сайте <http://www.rmj.ru>.

Мнение редакции не всегда совпадает с мнениями авторов

Полная или частичная перепечатка материалов без письменного разрешения редакции не допускается

Цена свободная

Журнал входит в Перечень рецензируемых научных изданий ВАК и включен в РИНЦ

Импакт-фактор РИНЦ 2017 – 0,731

▲ – на правах рекламы

### Дата выхода в свет

18.12.2019

# Содержание

## УРОЛОГИЯ

### Роль окислительного стресса в патогенезе кальций-оксалатного уролитиаза

А.А. Камалов, Д.А. Охоботов, А.Н. Низов,

А.А. Стригунов, Е.В. Афанасьевская

2

### Возможности литолитической терапии цитратными препаратами у больных с мочекаменной болезнью

А.И. Неймарк, Б.А. Неймарк, Н.А. Ноздрачев, А.В. Давыдов, И.В. Каблова

8

### Применение м-холинолитиков у больных после трансуретральной резекции простаты

А.В. Кузьменко, В.В. Кузьменко, Т.А. Гяургиев

12

### Возможности купирования симптомов нижних мочевых путей. Клинические наблюдения

Р.Э. Амдий

15

### Инфекции мочевыводящих путей. Современная тактика врача-уролога

А.В. Зайцев, А.А. Ширяев, Ю.А. Ким, Н.А. Сазонова, Е.А. Прилепская,

А.О. Васильев, Д.Ю. Пушкарь

21

### XX-тестикулярная форма нарушения формирования пола: редкая форма мужского бесплодия. Клиническое наблюдение

Я.В. Прокопьев, Е.Ю. Антропова, М.И. Мазитова, И.В. Ключаров

26

## ХИРУРГИЯ

### Особенности иммунологических нарушений у пациентов старших возрастных групп при благоприятном течении тяжелого острого панкреатита

С.С. Дунаевская, В.В. Деулина, О.В. Казакова

31

### Особенности структуры паховых и подколленных лимфатических узлов и возможности их исследования у больных посттромбофлебитической болезнью нижних конечностей

Г.В. Яровенко

35

### Эффективность межфасциальных блокад поперечного пространства живота в комплексной анестезии в плановой лапароскопической хирургии

Н.Г. Арыкан, А.Е. Шестопалов, А.Е. Митичкин, О.А. Варнавин,

А.Ю. Чевокин, В.С. Васин, М.Н. Фокина

38

### Комплексное лечение трофических язв и ран у больных с синдромом диабетической стопы

В.А. Ступин, Н.Е. Мантурова, С.В. Горюнов, А.И. Привиденцев, С.Р. Алиев

44

# Роль окислительного стресса в патогенезе кальций-оксалатного уролитиаза

Академик РАН А.А. Камалов, к.м.н. Д.А. Охоботов, к.м.н. А.Н. Низов, А.А. Стригунов, Е.В. Афанасьевская

ФГБОУ ВО МГУ им. М.В. Ломоносова, Москва

## РЕЗЮМЕ

Благодаря стремительному технологическому прогрессу в арсенале уролога есть множество методов оперативного лечения мочекаменной болезни (МКБ). При этом удаление конкрементов из мочевых путей является симптоматическим лечением МКБ, т. к. не устраняет непосредственную причину камнеобразования. Одним из факторов патогенеза кальций-оксалатного уролитиаза является свободнорадикальная стрессовая нагрузка. Повышение концентрации активных форм кислорода на фоне окислительного стресса приводит к повреждению почечных канальцев и избыточной секреции ионов кальция в районе петли Генле.

**Цель исследования:** изучить влияние антиоксидантных свойств комплекс биологически активных веществ на снижение уровня свободнорадикальной нагрузки в зоне формирования бляшек Рэндалла и возможность его использования для метафилактики МКБ.

**Материал и методы:** антиоксидантную активность комплекса биологически активных веществ из натуральных растительных компонентов (экстракт корней марены красильной, экстракт листьев ортосифона тычиночного, экстракт травы эпимедиума, экстракт корней родиолы розовой, экстракт корней солодки голой, экстракт листьев гинкго билоба), содержащего биоантрахиноны, ресвератрол, глицирризиновую кислоту, салидрозиды, икариин, измеряли методом хемилюминесценции на хемилюминометре Lum-1200 («ДИСофт», Россия). Антиоксидантную активность комплекса биологически активных веществ определяли по активности ресвератрола. В процессе исследования измеряли концентрацию потенциальных маркеров МКБ (бикунин, остеопонтин) на разных этапах наблюдения. Активность камнеобразования измеряли с помощью литос-теста.

**Результаты исследования:** антиоксидантная активность комплекса биологически активных веществ составляла  $23,66 \pm 1,18$  мкМ (в тролоксовых единицах), что является средней антиоксидантной активностью. Применение комплекса биологически активных веществ, содержащего биоантрахиноны, ресвератрол, глицирризиновую кислоту, салидрозиды, икариин, позволило снизить активность камнеобразования, по данным литос-теста, она достоверно уменьшилась до минимальных значений у 42 пациентов из 45 ( $p < 0,05$ ).

**Заключение:** антиоксидантная активность комплекса биологически активных веществ из натуральных растительных компонентов может компенсировать свободнорадикальную нагрузку, предупреждая развитие кальций-оксалатного уролитиаза.

**Ключевые слова:** мочекаменная болезнь, рецидивирующий уролитиаз, комплекс биологически активных веществ, содержащий биоантрахиноны, ресвератрол, глицирризиновую кислоту, салидрозиды, икариин, антиоксидантная активность, окислительный стресс.

**Для цитирования:** Камалов А.А., Охоботов Д.А., Низов А.Н. и др. Роль окислительного стресса в патогенезе кальций-оксалатного уролитиаза. РМЖ. 2019;11:2–6.

## ABSTRACT

The role of oxidative stress in the pathogenesis of calcium oxalate urolithiasis  
A.A. Kamalov, D.A. Okhobotov, A.N. Nizov, A.A. Strigunov, E.V. Afanas'evskaya

Lomonosov Moscow State University

Dramatic technological progress has provided urologists with a myriad of surgical techniques for urolithiasis. Urinary stone removal is, however, symptomatic treatment since it does not address the immediate cause of stone formation. Free radical stress is one of the pathogenic factors of calcium oxalate urolithiasis. Increased levels of reactive oxygen species resulting from oxidative stress leads to renal tubule damage and over-secretion of calcium ions in Henle's loop.

**Aim:** to assess the effect of biologically active ingredient complex in terms of reducing free radical load in the area of Randall's plaque formation and its potential use for metaphylaxis of urolithiasis.

**Patients and Methods:** antioxidant activity of bioactive substance complex containing natural plant components (i.e., anthraquinones, resveratrol, glycyrrhizinic acid, salidroside, and icariin — Rubia tinctorum root extract, Orthosiphon staminei leaf extract, Epimedium extract, Rhodiola rosea root extract, Glycyrrhiza glabra root extract, and Ginkgo biloba leaf extract) was measured by chemiluminescence using Lum-1200 chemiluminometer (DISoft, Russian Federation). Antioxidant activity of bioactive substance complex was evaluated by resveratrol activity. The levels of potential urolithiasis markers (i.e., bikunin and osteopontin) were measured several times at various steps. Stone formation activity was measured by lithos-test.

**Results:** antioxidant activity of bioactive substance complex was  $23.66 \pm 1.18$   $\mu$ mole (in trolox units). Biologically active ingredient complex containing anthraquinones, resveratrol, glycyrrhizinic acid, salidroside, and icariin has reduced stone formation activity measured by lithos-test (decrease to minimum values in 42 out of 45 patients,  $p < 0.05$ ).

**Conclusion:** antioxidant activity of bioactive substance complex containing natural plant components bioactive food additive potentially compensates free radical load thus preventing calcium oxalate urolithiasis.

**Keywords:** urolithiasis; recurrent urolithiasis; bioactive substance complex containing anthraquinones, resveratrol, glycyrrhizinic acid, salidroside, and icariin; antioxidant activity; oxidative stress.

**For citation:** Kamalov A.A., Okhobotov D.A., Nizov A.N. et al. The role of oxidative stress in the pathogenesis of calcium oxalate urolithiasis. RMJ. 2019;11:2–6.

## ВВЕДЕНИЕ

Мочекаменная болезнь (МКБ) является давно известным, описанным еще врачами древности заболеванием, но и спустя многие сотни лет неизвестны все звенья патогенеза [1]. Распространенность МКБ зависит от множества различных факторов: географических, климатических, генетических, этнических, от особенностей питания. Распространенность МКБ по всему миру составляет от 1 до 20%, однако в некоторых странах отмечается значительный прирост за последние годы [2]. Тенденция к росту заболеваемости МКБ наблюдается независимо от пола, возраста и расовой принадлежности [3]. При этом отмечается высокая частота рецидивирования заболевания, достигающая 50–75% в интервале 5–10 лет [4]. Сложность лечения данного заболевания заключается в предотвращении рецидива уролитиаза, потому что хирургическое лечение устраняет только симптомы заболевания, а не его причины [5]. Среди многих важных факторов патогенеза исследования последних лет установили роль активных форм кислорода в формировании камней оксалатно-кальциевой природы [6].

Оксалатные камни в почках образуются при избыточном накоплении солей в зоне петли Генле (бляшки Рэндалла) в виде субэпителиальных первичных центров кристаллизации с дальнейшей инвазией в чашечно-лоханочную систему на поверхности почечных сосочков. Основой оксалатных камней являются различные кальцийсодержащие кристаллы, образующиеся в моче [7]. С химической точки зрения кристаллы оксида кальция могут быть представлены тремя формами: моногидратом, дигидратом и тригидратом оксалата кальция. Наиболее литогенной из них является моногидрат. Процесс литогенеза имеет две фазы: первая — это зарождение новых кристаллов, вторая — их рост [8]. Производство активных форм кислорода (АФК) вызывает дифференцировку эпителиальных/эндотелиальных клеток в клетки, похожие на остеобласты, и отложение фосфата кальция в базальной мембране почечных канальцев или сосудов. Избыток кристаллов вреден для клеток почечных канальцев, т. к. приводит к их повреждению. Очаг воспаления является местом прикрепления и удержания кристаллов, которые затем увеличиваются в размерах путем дальнейшей кальцификации интерстициального коллагена и мембранной везикул. Агрегация и слияние кристаллов фосфата кальция приводят к образованию основы будущего конкремента. Как только вновь образовавшийся камень начинает контактировать с мочой, поверхностные слои фосфата кальция заменяются оксидом кальция [9]. Доказательства этой теории были продемонстрированы как в естественных, так и в экспериментальных условиях [10, 11].

Окислительный стресс (ОС) в современной научной литературе зачастую рассматривают как один из наиболее общих патологических процессов, сущностью которого является разбалансировка состояния про- и антиоксидантных систем клеток, тканей, органов. Всем аэробным организмам необходим кислород для их метаболизма, главным образом, чтобы генерировать аденозинтрифосфат через цепь переноса электронов [12]. Полное восстановление  $O_2$  до  $H_2O$  требует поэтапного добавления 4 электронов, и, соответственно, поэтапно образуются 3 активные формы кислорода: супероксидный анион ( $\bullet O_2^-$ ), перекись водорода ( $H_2O_2$ ) и гидроксильный радикал ( $\bullet OH$ ) [13]. Около 95% поступающего в организм кислорода в процессе окислительного фосфорилирования восстанавливается в митохондриях до воды. Оставшиеся 5% преобразуются в высокотоксичные для клеток продукты — АФК [14]. ОС — это состояние ор-

ганизма, когда образование свободных радикалов выходит из-под контроля антиоксидантных систем, что приводит к их неконтролируемому росту и повреждению биомолекул [12]. Патогенез ОС впервые был описан немецким врачом Helmut Sies в 1985 г. [15]. В организме существует 6 основных источников АФК: цепь тканевого дыхания (утечка электронов с восстановленного убихинона  $CoQH_2$  на кислород); реакции, катализируемые оксидазами, гемопroteинами, цитохромом P450; реакции окисления в лейкоцитах, макрофагах и пероксисомах; радиолиз воды; воздействие ксенобиотиков, пестицидов; реакции самопроизвольного (неферментативного) окисления ряда веществ [16]. В противовес прооксидантам в организме есть антиоксидантные системы, которые борются с АФК, тем самым предотвращая развитие заболеваний, ассоциированных с ОС [12]. Одна часть системы направлена на предотвращение влияния свободных радикалов на клетки, вторая борется с последствиями такого влияния [17]. Сигнальным путем, который регулирует цитопротективный ответ на АФК, является ядерный фактор, связанный с эритроидным фактором 2 (Nuclear factor erythroid 2-related factor 2, Nrf2). Следовательно, активацию пути Nrf2 и применение антиоксидантов можно рассматривать как попытку уменьшения ОС, задержки старения и снижения риска заболеваний, связанных с ОС [18]. Образование АФК является одним из стандартных метаболических процессов в организме. Однако если АФК образуются в избытке и антиоксидантные системы декомпенсированы, то свободные радикалы непосредственно воздействуют на клеточные биомолекулы, вызывая повреждение тканей. Это в конечном итоге приводит к патологическим процессам в органах и тканях [19].

Существует множество состояний, при которых происходит гиперпроизводство свободных радикалов. Например, потребление калорийной пищи напрямую увеличивает аэробный метаболизм и, следовательно, окислительное фосфорилирование, приводящее к увеличению продукции АФК в митохондриях. Тяжелый труд, курение, сахарный диабет также увеличивают выработку АФК через метаболические реакции [8]. К таким же последствиям приводит воздействие ионизирующего (рентгеновские, гамма-лучи) и неионизирующего (ультрафиолет) излучения [20]. Чрезмерная активация фагоцитарных клеток в очаге воспаления приводит к локальному респираторному выбросу с образованием супероксид-аниона, перекиси водорода и хлорноватистой кислоты (HOCl) [21]. При хирургических вмешательствах, направленных на восстановление кровотока, развивается реперфузия с выбросом большого количества свободных радикалов, вызывающих ОС [22]. Снижение содержания антиоксидантов в организме связано с неадекватным их потреблением, мутациями и истощением клеточного глутатиона в результате детоксикации большого количества ксенобиотиков [18].

Избыточная кристаллизация в почечной паренхиме вызывает выработку АФК в клетках почечных канальцев, что приводит к ОС и их повреждению. Кристаллы также индуцируют выработку и высвобождение медиаторов воспаления, активируют воспалительный ответ, что еще больше усиливает повреждение. Как ОС, так и воспаление вызывают выделение различных биологически активных веществ, создавая порочный круг усиления литогенеза. Агрегация кристаллов является одним из важнейших этапов литогенного процесса. Если этого не произойдет, литогенез не завершится. Исследования показывают, что связывание кристаллов будущего камня требует биологического «клея» — каменной матрицы [23]. В исследовании C. Voonla (2018) было показано, что у паци-



ентов с нефролитоазом постоянно наблюдается повышенное количество свободных радикалов на фоне паренхиматозного воспаления в почках, и эти патологические изменения способствуют развитию почечной недостаточности [18].

Экспериментально доказано, что применение антиоксидантов ингибирует отложение кристаллов оксида кальция и, соответственно, снижает риск развития рецидива нефролитоаза [24]. В связи с этим можно предположить, что некоторые лекарственные растения с антиоксидантными свойствами [25], которые традиционно используются для профилактики МКБ, могут компенсировать ОС и снизить риск рецидива нефролитоаза [26, 27].

**Цель исследования** — изучить влияние антиоксидантных свойств комплекса биологически активных веществ из натуральных растительных компонентов, содержащего биоантрахиноны, ресвератрол, глицирризиновую кислоту, салидрозиды, икариин, и оценить возможности его использования в рамках профилактики рецидивов МКБ на основе изменений концентрации маркеров камнеобразования (бикунина, остеопонтина).

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В 2018 г. в МНОЦ МГУ им. М.В. Ломоносова было проведено исследование применения комплекса биологически активных веществ из натуральных растительных компонентов, содержащего биоантрахиноны, ресвератрол, глицирризиновую кислоту, салидрозиды, икариин (БАД НефраДоз®) в качестве средства профилактики рецидивов МКБ у пациентов с кальций-оксалатным уролитоазом. Согласно инструкции рекомендован прием этого комплекса по 1 капсуле (300 мг) 2 р./сут во время еды. В состав комплекса входят травы, обладающие уросептическим, спазмолитическим, диуретическим и антиоксидантным эффектами: экстракт корней марены красильной, экстракт листьев ортосифона, экстракт травы эпимедиума (горянка), экстракт корней родиолы розовой, экстракт корней солодки, ресвератрол, экстракт листьев гинкго билоба, а также лактоза.

В исследование были включены 90 пациентов (мужчины и женщины в возрасте от 18 лет), имеющие рецидивирующее течение МКБ (больше 1 рецидива в анамнезе), с кальций-оксалатным уролитоазом, подтвержденным спектроскопией конкремента. Критерием исключения были

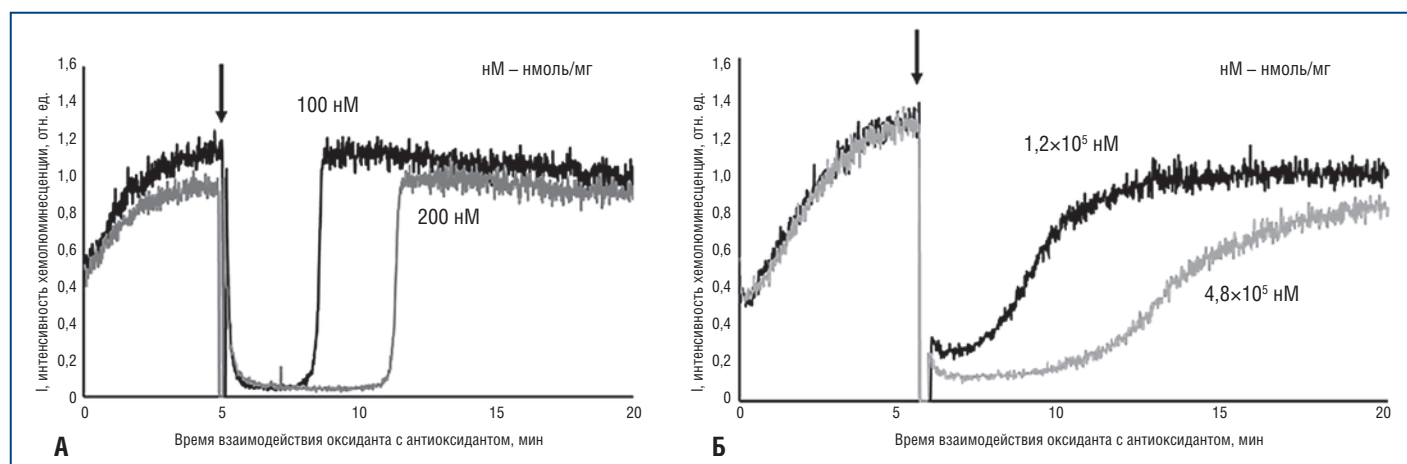
вторичные формы МКБ, когда основной причиной камнеобразования является системный патологический процесс (синдром мальабсорбции, первичный гиперпаратиреоз) ввиду заведомой неэффективности лечения подобных пациентов. Все пациенты были разделены поровну на 2 группы, сопоставимые по возрасту, режиму труда и отдыха, алиментарным привычкам, региону проживания. Разделение по группам осуществлялось с использованием рандомайзера. 1-я группа (основная) получала комплекс биологически активных веществ в качестве добавки к ежедневным приемам пищи, 2-я группа (контрольная) находилась под динамическим наблюдением. Период наблюдения составил 6 мес. Контрольное обследование проводилось каждые 3 мес. и включало литос-тест, определение концентрации маркеров МКБ (бикунин, остеопонтин) в моче и определение суточной концентрации ионов кальция и оксалатов.

Антиоксидантную активность препарата определяли методом активированной хемилюминесценции в системе генерации свободных радикалов 2,2'-азобис(2-амидинопропан) дигидрохлорида (АБАП, Sigma) в присутствии активатора хемилюминесценции люминола (Sigma). Методика основана на определении площади «провала» после добавления антиоксиданта к системе. В качестве контроля для определения антиоксидантной активности использовали тролокс — 2,5,7,8-тетраметил-2(2'-карбоксиил)-6-гидроксихроман, производное витамина Е (Sigma). Его активность условно принимали за единицу, а антиоксидантная активность исследуемого вещества выражалась в эквивалентных молях тролокса на массу образца — стандартизованных единицах — Trolox equivalent antioxidant capacity (мкмоль/мг, мкМ). Помимо тролокса антиоксидантную активность комплекса биологически активных веществ сравнивали с ресвератролом — природным фенольным стилбеноидным соединением с доказанной антиоксидантной активностью (Sigma) [28].

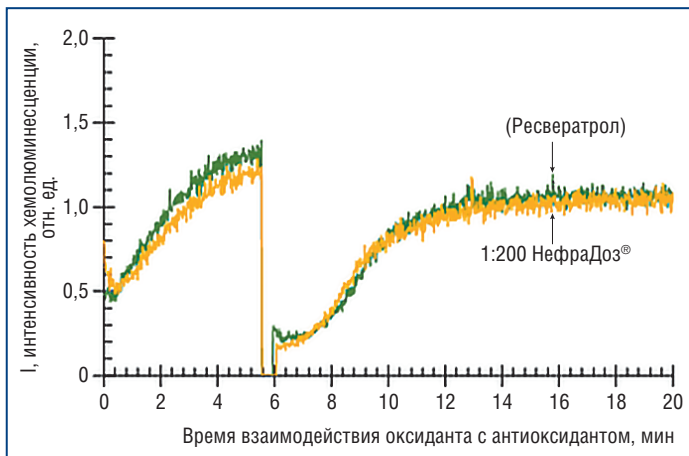
Достоверность различий полученных результатов определяли по критерию Стьюдента с уровнем значимости не более 0,05.

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Градуировочную зависимость строили как по тролоксу, общепринятому стандартному антиоксидантному соединению [29], которое реагирует со свободными радикалами в соотношении 1:1, так и по ресвератролу, природному



**Рис. 1.** Хемилюминограммы тролокса (А) и ресвератрола (Б) (концентрации указаны на рисунке) в системе 3 мМ АБАП + 10 мкМ люминол (А), стрелкой показан момент добавления тролокса и ресвератрола соответственно. Уравнение градуировочного графика:  $S=2,16c+3,82$ ,  $R^2=0,9773$



**Рис. 2.** Хемилюминограммы ресвератрола и НефраДоз®

антиоксиданту, для которого характерны кривые другого вида (рис. 1 А, Б). На рисунке 1 видно время выхода фоновой антиоксидантной активности тролокса и ресвератрола на исходный уровень после подавления блокаторм люминолом (стрелкой показано время начала ответа после принудительного подавления антиоксидантной активности).

Антиоксидантная активность комплекса биологически активных веществ из натуральных растительных компонентов (экстракт корней марены красильной, экстракт листьев ортосифона тычиночного, экстракт травы эпимедиума, экстракт корней родиолы розовой; экстракт корней солодки голой, экстракт листьев гинкго билоба), содержащего биоантрахиноны, ресвератрол, глицирризиновую кислоту, салидрозиды, икариин, определяется главным образом ресвератролом, содержащимся в нем, и компонентами, подобными ресвератролу по антиоксидантной активности.

Это убедительно подтверждается полученными в эксперименте хемилюминесцентными кривыми (рис. 2). Подобные кривые характерны для природных антиоксидантов средней силы [28], кинетические константы перехвата свободных радикалов таких антиоксидантов составляют порядка единицы.

Проведено сравнение активности 1 капсулы БАД НефраДоз® и концентрации ресвератрола из расчета 10 мг (столько ресвератрола содержится в 1 капсуле препарата): при растворении 10 мг ресвератрола в 1,0 мл ацетона получен раствор с концентрацией вещества 44 мМ. Антиоксидантная активность данной концентрации ресвератрола оценивается в 19 мкМ в единицах тролокса, активность 1 капсулы препарата (300 мг) несколько выше —  $23,66 \pm 1,18$  мкМ в единицах тролокса (добавочный антиоксидантный эффект других растительных компонентов препарата).

Тролоксый эквивалент (ТЭ) можно применить для количественной оценки — определить активность антиоксиданта, выраженную в концентрационных единицах тролокса. Именно ТЭ лежит в основе теста ORAC (Oxygen radical absorb capacity), который используют для оценки и сравнения антиоксидантных свойств объектов сложного состава, таких как растительные препараты. Антиоксидантный эффект комплекса биологически активных веществ из натуральных растительных компонентов, содержащего биоантрахиноны, ресвератрол, глицирризиновую кислоту, салидрозиды, икариин, можно считать обоснованным и доказанным.

В процессе исследования измеряли концентрацию потенциальных маркеров МКБ (бикунин, остеопонтин) на разных этапах наблюдения. Активность камнеобразования измеряли с помощью литос-теста (от 0 до 3, где 3 — самая высокая степень активности камнеобразования), по результатам которого была подтверждена эффективность комплекса биологически активных веществ в отношении уменьшения активности МКБ. Концентрация вышеуказанных маркеров достоверно не изменилась на фоне приема комплекса в течение всего периода лечения ( $p > 0,05$ ) (табл. 1).

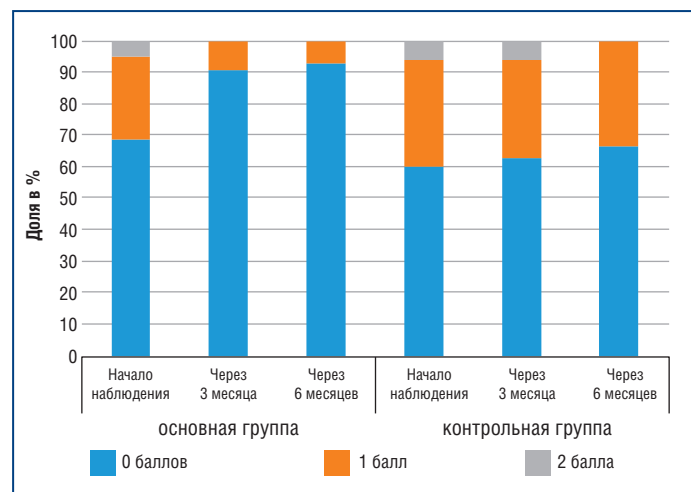
Количество пациентов с нулевой степенью активности камнеобразования в процессе лечения статистически значимо увеличилось от 31 до 42 (t-критерий Стьюдента =  $4,31 > 1,992$  при степени свободы 78,  $p < 0,05$ ). Исследование маркеров рецидивного камнеобразования и активности камнеобразования по данным литос-теста (рис. 3) выявило отсутствие маркерной манифестации в течение 6 мес. у 42 пациентов из 45 в этой группе ( $p > 0,05$ ).

## ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Исходя из того, что активности свободных радикалов отводится отдельное место в патогенезе рецидивного камнеобразования [30], эффект ресвератрола как одного из компонентов БАД может компенсировать дисфункцию локальных антиоксидантных систем. Отсутствие маркеров камнеобразования в течение 6 мес. у 42 из 45 наблюдаемых ( $p > 0,05$ ) говорит об увеличении безрецидивного периода у пациентов после удаления конкрементов. Одна капсула БАД НефраДоз® имеет антиоксидантную активность, равную 23,7 мкМ тролоксого эквивалента, что обеспечивает компенсаторное и корригирующее действие при локальной дисфункции антиоксидантных систем. Вышеперечисленные эффекты увеличивают длительность ремиссии после удаления конкрементов.

**Таблица 1.** Изменение концентрации бикунина и остеопонтин у пациентов основной группы (n=45)

Показатель, мг/мл	Начало наблюдения	Через 3 мес.	Через 6 мес.
Бикунин	$6,1 \pm 0,82$	$6,3 \pm 0,79$	$6,27 \pm 1,10$
Остеопонтин	$2,44 \pm 0,52$	$2,34 \pm 0,47$	$2,47 \pm 0,48$



**Рис. 3.** Динамика показателей литос-теста (баллы) в ходе наблюдения в группах

ОС является важным отягчающим компонентом камнеобразования, прежде всего из-за наличия нескольких важных фармакологических мишеней в данном механизме [30]. Аналогичный эффект не исключен у некоторых лекарственных препаратов, таких как ингибиторы АПФ, витамин Е и др., однако эффективность их действия должна быть проверена в дальнейших исследованиях.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Назначение комплекса биологически активных веществ из натуральных растительных компонентов (экстракт корней марены красильной, экстракт листьев ортосифона тычиночного, экстракт травы эпимедиума, экстракт корней родиолы розовой, экстракт корней солодки голой, ресвератрол, экстракт листьев гинкго билоба), содержащего биоантрахиноны, ресвератрол, глицирризиновую кислоту, салидрозиды, икариин, пациентам с кальций-оксалатным уролитиазом в качестве патогенетически обоснованного средства приводит к достоверному уменьшению активности МКБ, при этом максимальный эффект регистрируется через 3–6 мес. применения. Антиоксидантная активность определяется прежде всего ресвератролом и другими компонентами препарата, подобными ему по антиоксидантной активности. Компенсируя локальную активность свободных радикалов в точках кристаллизации, они усиливают вероятность длительной ремиссии МКБ. Таким образом, БАД НефраДоз® можно использовать с целью профилактики рецидива кальций-оксалатного уролитиаза.

## Благодарность

Публикация осуществлена при поддержке компании «ШТАДА Арцнаймиттель АГ» в соответствии с внутренней политикой и действующим законодательством РФ. «ШТАДА Арцнаймиттель АГ», ее работники либо представители не принимали участия в написании настоящей статьи, не несут ответственности за содержание статьи, а также за любые возможные отношения к данной статье договоренности либо финансовые соглашения с любыми третьими лицами. Мнение «ШТАДА Арцнаймиттель АГ» может отличаться от мнения авторов и редакции.

## Литература

1. Turney B.W., Reynard J.M., Noble J.G., Keoghane S.R. Trends in urological stone disease. *BJU Int.* 2012;109(7):1082–1087. DOI: 10.1111/j.1464-410X.2011.10495.x.
2. Grases F. Epidemiology of renal lithiasis and associated factors. *MedClin (Barc)*. 2017 Nov 9;149(9):397–398. DOI: 10.1016/j.medcli.2017.04.003.
3. Аполихин О.И., Сивков А.В., Комарова В.А. и др. Заболеваемость мочекаменной болезнью в Российской Федерации (2005–2016 гг.). *Экспериментальная и клиническая урология*. 2018;4:4–14. [Apolikhin O.I., Sivkov A.V., Komarova V.A. et al. The incidence of urolithiasis in the Russian Federation (2005–2016). *Experimental and clinical urology*. 2018;4:4–14 (in Russ.)].
4. Scales C.D., Smith A.C., Hanley J.M., Saigal C.S. Prevalence of kidney stones in the United States. *EurUrol*. 2012;62:160–165. DOI: 10.1016/j.eururo.2012.03.052.
5. Ivanov A.V., Bartosch B., Isagulians M.G. Oxidative stress in infection and consequent disease. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*. 2017;2017:3496043. DOI: 10.1155/2017/3496043.

6. Khan S.R. Reactive oxygen species as the molecular modulators of calcium oxalate kidney stone formation: evidence from clinical and experimental investigations. *J Urol*. 2013;189(3):803–811. DOI: 10.1016/j.juro.2012.05.078.
7. Baumann J.M., Casella R. Prevention of Calcium Nephrolithiasis: The Influence of Diuresis on Calcium Oxalate Crystallization in Urine. *AdvPrev Med*. 2019;2019:3234867. DOI: 10.1155/2019/3234867.
8. Kattoor A.J., Pothineni N.V.K., Palagiri D., Mehta J.L. Oxidative Stress in Atherosclerosis. *Curr Atheroscler Rep*. 2017;19(11):42. DOI: 10.1007/s11883-017-0678-6.
9. Bird V.Y., Khan S.R. How do stones form? Is unification of theories on stone formation possible? *Arch Esp Urol*. 2017;70(1):12–27.
10. Matlaga B.R., Coe F.L., Evan A.P., Lingeman J.E. The role of Randall's plaques in the pathogenesis of calcium stones. *J Urol*. 2007;177:31–38.
11. Thamilselvan S., Khan S.R., Menon M. Oxalate and calcium oxalate mediated free radical toxicity in renal epithelial cells: effect of antioxidants. *Urol Res*. 2003;31(1):3.
12. Moldogazieva N.T., Mokhosoev I.M., Mel'nikova T.I. et al. Oxidative Stress and Advanced Lipoxidation and Glycation End Products (ALEs and AGEs) in Aging and Age-Related Diseases. *Oxid Med Cell Longev*. 2019;2019:3085756. DOI: 10.1155/2019/3085756.
13. Bisht S., Faiq M., Tolahunase M., Dada R. Oxidative stress and male infertility. *Nat Rev Urol*. 2017;14(8):470–485. DOI: 10.1038/nrurol.2017.69.
14. Кашкалда Д.А., Бориско Г.А. Окислительно-антиоксидантный гомеостаз у подростков, рожденных в семьях ликвидаторов последствий аварии на ЧАЭС. *Современная педиатрия*. 2008;3:11–14. [Kashkalda D.A., Borisko G.A. Oxidative-antioxidant homeostasis in adolescents born in the families of the liquidators of the consequences of the Chernobyl accident. *Modern pediatrics*. 2008;3:11–14 (in Russ.)].
15. Sies H. Oxidative Stress: Introductory Remarks. In: *Oxidative Stress*. London: Academic Press; 1985.
16. Лелевич В.В. Биологическая химия. Гродно: ГрГМУ; 2009. [Lelevich V.V. Biological chemistry. Grodno: State State Medical University; 2009 (in Russ.)].
17. Birben E., Sahiner U.M., Sackesen C. et al. Oxidative stress and antioxidant Defense. *World Allerg Organiz J*. 2012;5(1):9–19.
18. Boonla C. Oxidative Stress in Urolithiasis Reactive Oxygen Species (ROS) in Living Cells. 2018. DOI:10.5772/intechopen.75366.
19. Islam M.O., Bacchetti T., Ferretti G. Alterations of Antioxidant Enzymes and Biomarkers of Nitro-oxidative Stress in Tissues of Bladder Cancer. *Oxid Med Cell Longev*. 2019;2019:2730896. DOI: 10.1155/2019/2730896.
20. Саенко Ю.В., Шутов А.М., Абакумова Т.В. и др. Рентгеновское излучение индуцирует митохондриально-зависимый оксидативный стресс в клетках лейкемии K562. *Фундаментальные исследования*. 2012;9(1):60–64. [Saenko Yu.V., Shutov A.M., Abakumova T.V. and other. X-ray radiation induces a mitochondria-dependent oxidative stress in K562 leukemia cells. *Basic research*. 2012;9(1):60–64 (in Russ.)].
21. Bhattacharyya A., Chattopadhyay R., Mitra S., Crowe S.E. Oxidative stress: An essential factor in the pathogenesis of gastrointestinal mucosal diseases. *Physiological Reviews*. 2014;94(2):329–354.
22. Salvadori M., Rosso G., Bertoni E. Update on ischemia-reperfusion injury in kidney transplantation: Pathogenesis and treatment. *World J Transplant*. 2015;5(2):52–67. DOI: 10.5500/wjt.v5.i2.52.
23. Sandersius S., Rez P. Morphology of crystals in calcium oxalate monohydrate kidney stones. *Urol Res*. 2007;35(6):287–293.
24. Naghii M.R., Eskandari E., Mofid M. et al. Antioxidant therapy prevents ethylene glycol-induced renal calcium oxalate crystal deposition in Wistar rats. *Inter Urol Nephrol*. 2014;46(6):1231–1238.
25. Benzie I.F., Choi S.W. Antioxidants in food: content, measurement, significance, action, cautions, caveats, and research needs. *Adv Food Nutr Res*. 2014;71:1–53. DOI: 10.1016/B978-0-12-800270-4.00001-8.
26. Butterweck V., Khan S.R. Herbal medicines in the management of urolithiasis: Alternative or complementary? *Planta Medica*. 2009;75(10):1095–1103.
27. Mina Cheraghi Nirumand, Marziyeh Hajialyani, Roja Rahimi, Mohammad Hosein Farzaei, Stéphane Zingue, Seyed Mohammad Nabavi, Anupam Bishayee. *Int Dietary Plants for the Prevention and Management of Kidney Stones: Preclinical and Clinical Evidence and Molecular Mechanisms*. *J Mol Sci*. 2018;19(3):765.
28. Won Young Oh, Fereidoon Shahidi, Antioxidant activity of resveratrol ester derivatives in food and biological model systems. *Food Chem*. 2018;261:267–273.
29. Измайлов Д.Ю., Проскурнина Е.В., Демин Е.М., Владимиров Ю.А. Действие антиоксидантов на образование свободных радикалов в пероксидазной реакции комплекса цитохрома с кардиолипином: опыт применения математического моделирования. *Технологии живых систем*. 2018;15:51–57. [Izmailov D.Yu., Proskurnina E.V., Demin E.M., Vladimirov Yu.A. The effect of antioxidants on the formation of free radicals in the peroxidase reaction of a complex of cytochrome with cardiolipin: the experience of mathematical modeling. *Technologies of living systems*. 2018;15:51–57 (in Russ.)].
30. Khan S.R. Hyperoxaluria-induced oxidative stress and antioxidants for renal protection. *Urol Res*. 2005;33:349–357.



STADA

Не все  
камни  
украшают



## НЕФРАДОЗ®

- Способствует выведению мелких конкрементов и предотвращению повторного камнеобразования
- Удобная схема применения: по 1 капсуле 2 раза в сутки
- Одна упаковка на один месяц

Имеются противопоказания. Рекомендации по применению: взрослым по 1 капсуле 2 раза в день во время еды.  
АО «Нижфарм», 603950, Россия, г. Нижний Новгород, ул. Салганская, д. 7.  
СОГР № RU.77.99.88.003.E.008337.08.15 от 10.08.2015. Реклама от августа 2019 г.

БАД, НЕ ЯВЛЯЕТСЯ ЛЕКАРСТВЕННЫМ СРЕДСТВОМ

# Возможности литолитической терапии цитратными препаратами у больных с мочекаменной болезнью

Д.м.н. А.И. Неймарк, Д.м.н. Б.А. Неймарк, к.м.н. Н.А. Ноздрачев, Д.м.н. А.В. Давыдов, К.м.н. И.В. Каблова

ФГБОУ ВО АГМУ Минздрава России, Барнаул

## РЕЗЮМЕ

**Цель исследования:** оценить эффективность и безопасность применения комплексного цитратсодержащего препарата у больных с мочекаменной болезнью (МКБ).

**Материал и методы:** в исследование включены пациенты с МКБ с конкрементами в верхней трети мочеточника или лоханочно-мочеточниковом сегменте. Им было выполнено стентирование мочеточника на стороне поражения и проведен курс противовоспалительной терапии. Основную группу (1-ю) составили 30 человек, группу сравнения (2-ю) — 27 человек. Пациенты 1-й группы дополнительно получали комплексный цитратсодержащий препарат (калия гидрокарбонат + лимонная кислота + натрия цитрат) изначальное по 3 г/сут (в дальнейшем дозировку меняли в зависимости от pH мочи) в течение 4 нед. Через 28 дней после установки катетера-стенки пациентам проводили дистанционную литотрипсию (ДЛТ), после чего дренаж удаляли.

**Результаты исследования:** у пациентов 1-й группы на фоне приема комплексного цитратсодержащего препарата отмечено достоверное снижение уровня мочевой кислоты в крови, у пациентов 2-й группы в ходе наблюдения значимого изменения данного параметра не произошло. В ходе исследования у пациентов 1-й группы ко второму визиту отмечалось значимое уменьшение конкремента в размерах (с 1,7 до 0,7 см в d), причем у 5 пациентов ко второму визиту конкременты были полностью растворены, что позволило избежать ДЛТ. У пациентов 2-й группы на фоне общепринятой терапии уменьшения размеров камня ко второму визиту не отмечено, и, соответственно, размеры камня после литотрипсии были достоверно больше, чем у пациентов 1-й группы. За время исследования аллергических реакций у пациентов всех групп не отмечено.

**Заключение:** комплексный цитратсодержащий препарат можно применять в качестве литолитической терапии как с целью полного растворения камней, так и в качестве подготовки к ДЛТ. Препарат характеризуется высокой степенью безопасности, что очень важно при проведении литолитической терапии.

**Ключевые слова:** мочекаменная болезнь, дистанционная литотрипсия, цитратная терапия, комплексный цитратсодержащий препарат.

**Для цитирования:** Неймарк А.И., Неймарк Б.А., Ноздрачев Н.А. и др. Возможности литолитической терапии цитратными препаратами у больных с мочекаменной болезнью. РМЖ. 2019;11:8–11.

## ABSTRACT

Therapeutic modalities for litholysis using citrate drugs in patients with urolithiasis

A.I. Neymark, B.A. Neymark, N.A. Nozdrachev, A.V. Davydov, I.V. Kablova

Altai State Medical University, Barnaul

**Aim:** to assess the efficacy and safety of complex citrate-containing drug in patients with urolithiasis.

**Patients and Methods:** patients with the stones in the upper third of the ureter or ureteropelvic junction stones were enrolled in the study. All patients underwent ureteric stenting and received anti-inflammatory treatment course. 30 patients were included in the study group while 27 patients comprised the control group. Study group patients additionally received citrate-containing drug (potassium bicarbonate + citric acid + sodium citrate) for 4 weeks, initial dosage was 3 g daily (this dosage was adjusted based on the urinary pH). 28 days after ureteric stenting, all patients underwent extracorporeal shock wave lithotripsy, and the drainage was removed.

**Results:** in the study group, blood levels of uric acid significantly reduced while no significant changes in this parameter were revealed in the control group. Significant decrease in the sizes of the stones (from 1.7 cm to 0.7 cm) was demonstrated in the study group by the second visit. Moreover, in 5 patients, the stones were completely dissolved by the second visit. As a result, we managed to avoid extracorporeal shock wave lithotripsy. In the control group, standard treatment did not result in the decrease in the sizes of the stones by the second visit. Therefore, the sizes of the stones were significantly greater after extracorporeal shock wave lithotripsy as compared with the study group. No allergic reactions in both groups were reported.

**Conclusions:** complex citrate-containing drug can be used for kidney-stone therapy both to dissolve the stones completely as well as to prepare for extracorporeal shock wave lithotripsy. This drug is characterized by high safety which is important for kidney-stone therapy.

**Keywords:** urolithiasis, extracorporeal shock wave lithotripsy, citrate therapy, complex citrate-containing drug.

**For citation:** Neymark A.I., Neymark B.A., Nozdrachev N.A. et al. Therapeutic modalities for litholysis using citrate drugs in patients with urolithiasis. RMJ. 2019;11:8–11.

## ВВЕДЕНИЕ

Мочекаменная болезнь (МКБ) — заболевание, связанное с нарушением обмена веществ в организме, при котором образуются камни в почках и мочевыводящих путях.

В последнее время в связи с изменением питания, малоподвижным образом жизни, воздействием разнообразных неблагоприятных экологических факторов МКБ встречается все чаще [1]. Проблема лечения МКБ оста-

ся одной из самых актуальных и сложных в современной урологии [2–4]. Терапия должна быть направлена на удаление камней из мочевыводящих путей, а также на профилактику их повторного образования. Чтобы выбрать наиболее подходящий метод лечения, необходимо понимать патогенез развития МКБ. Цельная моча является перенасыщенным соевым раствором. Согласно «ингибиторной» теории камнеобразования присутствие в моче ингибиторов блокирует процесс кристаллизации мочевых солей. Цитрат является одним из важнейших природных ингибиторов, содержащихся в моче [1, 2, 5]. Гипоцитратурия в сочетании с гиперурикозурией и гипероксалурией являются патологическими состояниями, при которых резко увеличивается риск образования камней в мочевых путях, особенно при низких значениях pH мочи [4–6]. В связи с этим в настоящее время начинают активно применяться препараты, содержащие в своем составе цитрат натрия и калия [4, 7, 8]. Исследования показали, что цитрат мочи является важнейшим физиологическим ингибитором процессов кристаллизации в моче. Гипоцитратурия, встречающаяся у 63% больных с МКБ, считается наиболее значимым фактором образования камней, независимо от их типа. Кроме того, цитрат связывает ионы кальция в пищеварительном тракте, снижая его всасывание и уменьшая количество активного кальция в моче. При этом прекращается рост кальцийсодержащих камней. Комплексное влияние цитрата на физико-химические свойства мочи приводит к повышению растворимости уратов, оксалатов, магний-аммониевых фосфатов и других солей. Прекращается образование камней в почках, происходит растворение уже сформировавшихся камней [9–13]. К таким препаратам относится алкализующая цитратная смесь, содержащая калия гидрокарбонат, лимонную кислоту и натрия цитрат. Цитратная смесь вызывает ощелачивание мочи путем гидролиза с образованием ионов сильного основания и слабой кислоты. Преимуществом данного препарата перед аналогами является преобладание в нем лимонной кислоты над ее солью. Низкий уровень натрия в препарате ускоряет растворение мочевой кислоты в канальцах и предотвращает ее дальнейшую кристаллизацию. Также цитрат препятствует кристаллизации мочи. Препарат препятствует аккумуляции частиц вокруг ядра камня, что предотвращает его дальнейшее увеличение. Основным показателем правильно происходящего литолиза является динамика pH мочи. Необходимо добиваться уровня pH мочи в диапазоне 6,2–6,8. В пределах данных значений растворение камня наиболее эффективно [14, 15].

Основной целью данного исследования являлась оценка эффективности и безопасности комплексного цитратсодержащего препарата в лечении больных МКБ.

#### Цели исследования:

Первичные: оценка влияния комплексного цитратсодержащего препарата на клиничко-функциональное состояние почек, размеры и плотность конкремента у больных с МКБ; влияние цитратной терапии на эффективность диспансионной литотрипсии (ДЛТ) у больных МКБ.

Вторичная — оценка переносимости комплексного цитратсодержащего препарата на основе анализа зарегистрированных нежелательных явлений и изменений лабораторных показателей клинического, биохимического анализа крови и клинического анализа мочи.

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Все пациенты, соответствующие критериям включения и включенные в исследование, были рандомизированы на 2 группы: основная (1-я) — 30 человек и группа сравнения (2-я) — 27 человек. У всех пациентов были выявлены конкременты с локализацией камня в верхней трети мочеточника или лоханочно-мочеточниковом сегменте. Все больные были госпитализированы с классической картиной почечной колики, после необходимых обследований им было выполнено стентирование мочеточника на стороне поражения и проведен курс консервативной терапии. Пациенты обеих групп после стентирования получали терапию: дротаверин 40 мг 1 таблетка 3 р./сут 5 дней; ципрофлоксацин 500 мг 1 таблетка 2 р./сут 10 дней; обильное питье (1,5–2 л/сут). Пациенты 1-й группы дополнительно получали комплексный цитратсодержащий препарат Блемарен® (калия гидрокарбонат + лимонная кислота + натрия цитрат) изначально по 3 г/сут, в дальнейшем дозировка менялась в зависимости от pH мочи, который поддерживался в диапазоне 6,2–6,8 в течение 4 нед. Через 28 дней после установки катетера-стента пациентам проводили ДЛТ, после чего дренаж удаляли.

Критерии включения в исследование: наличие конкремента размером до 2 см в d с локализацией в верхней трети мочеточника или лоханочно-мочеточниковом сегменте; pH мочи менее 6,2; подписанное информированное согласие на участие в исследовании.

Критерии исключения из исследования: нефролитиаз при наличии конкрементов более 2 см в d, требующих другого вида оперативного лечения; все другие урологические заболевания в острой стадии; выраженные нарушения функции печени, и/или почек, и/или других жизненно важных органов, сопровождающиеся декомпенсацией их функций; неспособность адекватно отвечать на вопросы исследователя, заполнять необходимые документы и применять исследуемые препараты; участие в исследовании какого-либо другого лекарственного препарата и/или метода лечения.

По протоколу исследование проводилось в ходе 5 визитов. Во время визита 1 пациент подписывал письменное согласие на участие в исследовании, проводились сбор анамнеза и физикальный осмотр пациента, регистрация сопутствующих заболеваний и применяемых пациентом лекарственных препаратов, предшествующего медикаментозного и немедикаментозного лечения нефролитиаза, исходной симптоматики; УЗИ почек, обзорная и экскреторная урография, МСКТ почек. Проводился забор биологических материалов для клинического и биохимического анализа крови, общего анализа мочи. При соответствии пациента критериям включения/исключения выполняли стентирование почки со стороны поражения и назначали консервативное лечение.

Визит 2 проходил через 7 дней от начала консервативного лечения. В ходе визита исследователь регистрировал нежелательные явления, возникшие во время исследования, отслеживал динамику симптоматики заболевания. Проводился забор мочи для проведения анализа на pH.

Визит 3 проводился на 28-й день после стентирования. В ходе визита исследователь регистрировал нежелательные явления, возникшие во время исследования, отслеживал динамику симптоматики заболевания. Проводилось УЗИ почек, обзорная и экскреторная урография, МСКТ почек, забор биологических материалов для проведения клинического и биохимического анализа крови, общего ана-



лиза мочи. После этого проводили сеанс ДЛТ со стороны поражения — 3000 ударов.

Визит 4 через 7 дней после сеанса ДЛТ. Проводилось УЗИ почек с последующим удалением стента.

Визит 5 через 10 дней после удаления стента. В ходе визита регистрировалась симптоматика заболевания, оценивалась частота отхождения фрагментов конкремента. Проводилось УЗИ почек, обзорная и экскреторная урография, забор биологических материалов для проведения клинического и биохимического анализа крови, общего анализа мочи.

Пациент мог быть исключен из исследования по следующим причинам: возникновение серьезных нежелательных эффектов (приведших к временной потере трудоспособности); нарушение протокола пациентом или исследователем; по усмотрению исследователя, если он считал, что продолжение исследования наносит вред здоровью пациента; по желанию самого пациента.

В работе использованы различные методы статистической обработки в зависимости от типа случайных величин и поставленной задачи исследования [16]. Для оценки формы распределения признаков использовали показатели эксцесса и асимметрии, характеризующие форму кривой распределения. Распределение считали нормальным при значении данных показателей от -2 до 2. Значения непрерывных величин представлены в виде  $\bar{X} \pm S_{\bar{X}}$ , где  $\bar{X}$  — выборочное среднее и  $S_{\bar{X}}$  — стандартная ошибка среднего. Значения качественных величин представлены в виде наблюдаемых частот и процентов. Равенство выборочных дисперсий оценивали по F-критерию. Для сравнения связанных выборок использовали парный t-критерий Стьюдента. В случае распределений, не соответствующих нормальному, а также при неравенстве дисперсий использовали непараметрические U-критерий Манна — Уитни (для независимых выборок) и T-критерий Вилкоксона (для связанных выборок). Для сравнения качественных признаков использовали непараметрический критерий  $\chi^2$ . При наличии малых частот (менее 10) для данного критерия использовали поправку Йейтса на непрерывность. Для сравнения основной группы с контрольной группой использовали q-критерий Даннета. В случае распределений, не соответствующих нормальному, а также при неравенстве дисперсий для множественного сравнения использовали непараметрический Q-критерий Данна. Критический уровень статистической значимости при проверке нулевой гипотезы принимали равным 0,05. Во всех случаях использовали двусторонние варианты критериев. Обработку и графическое представление данных проводили с помощью компьютерных программ Statistica 6.0 и Excel 2003.

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В состав 1-й группы вошли 16 мужчин и 14 женщин, средний возраст составил  $45,7 \pm 14,8$  года. 2-я группа была представлена 12 мужчинами и 15 женщинами, средний возраст испытуемых пациентов составил  $44,6 \pm 13,5$  года. 16 пациентов 1-й (основной) группы и 12 пациентов 2-й группы (группа сравнения) наблюдались ранее по поводу МКБ и сопутствующей патологии. Многим пациентам обеих групп ранее уже проводилось медикаментозное лечение по поводу МКБ. Наиболее часто при этом применялись фитопрепараты и спазмолитики. Цитратные смеси ранее ни у одного из па-

циентов не применялись. Кроме этого, некоторые пациенты были подвергнуты ранее оперативным вмешательствам по поводу МКБ: уретеролитотомии — 2 человека в 1-й группе и 1 человек во 2-й группе, контактной литотрипсии (КЛТ) — 4 человека в 1-й группе и 2 человека во 2-й группе, ДЛТ — 4 человека в 1-й группе и 3 человека во 2-й группе. У пациентов с двухсторонним нефролитиазом оценивалось состояние конкремента только на стороне стентирования.

По данным проведенного динамического исследования клинических, а также общего и биохимического анализов крови, достоверные параметры для всех рассматриваемых групп в ходе исследования колебались в пределах физиологических нормативов либо не имели клинического значения.

При оценке общего анализа мочи (сравнивались изменения таких параметров, как уровень белка, удельный вес, содержание бактерий в поле зрения) не выявлено достоверных различий в группах. При этом колебания значений определялись в пределах нормы; рН мочи у всех пациентов до включения в исследование был ниже 6,0. На момент обращения у всех пациентов на фоне почечной колики выявлялась гематурия различной степени, после сеанса ДЛТ в течение нескольких дней все пациенты отмечали примесь крови в моче. У 8 пациентов 1-й группы и 5 пациентов 2-й группы на момент включения в исследование выявлялись признаки воспаления в общем анализе мочи, которые в ходе наблюдения были купированы у пациентов обеих групп (табл. 1).

При оценке рН мочи (табл. 2) у всех пациентов обеих групп выявлена кислотность ниже 5,5. В процессе наблюдения у пациентов 1-й группы отмечено смещение показателя в сторону щелочной среды мочи, у пациентов 2-й группы значимого изменения кислотности мочи на фоне лечения отмечено не было.

При оценке уровня мочевой кислоты в крови (табл. 2) у пациентов 1-й группы на фоне приема комплексного цитратсодержащего препарата отмечено достоверное снижение уровня мочевой кислоты в крови, у пациентов 2-й группы в ходе наблюдения значимого изменения данного параметра не произошло. По данным УЗИ на момент включения у пациентов обеих групп выявлялся конкремент в лоханочно-мочеточниковом сегменте или верхней трети мочеточника размером до 2 см в d, осложненный гидронефрозом. В ходе исследования у пациентов основной группы к визиту 2 на фоне приема комплексного цитратсодержащего препарата отмечалось значимое уменьшение конкремента в размерах (с 1,7 до 0,7 см в d), причем у 5 пациентов к визиту 2 конкременты были полностью растворены, что позволило избежать ДЛТ. У пациентов контрольной группы на фоне общепринятой терапии уменьшения размеров камня к визиту 2 не отмечено, и, соответственно, размеры камня после литотрипсии были достоверно больше, чем у пациентов 1-й группы (табл. 3).

По результатам МсКТ почек при оценке и сопоставлении размеров и плотности конкремента у пациентов 1-й группы было отмечено уменьшение размеров конкремента с одновременным умеренным увеличением его плотности (что нами было расценено как растворение поверхностных, более мягких слоев конкремента) и наличием более плотного ядра конкремента. В группе сравнения изменений размеров и плотности конкрементов в ходе наблюдения отмечено не было (табл. 4). При сравнении размеров и количества конкрементов у пациентов в группах их параметры на УЗИ, рентгенограммах и МсКТ были сопоставимы. Результаты литотрипсии у пациентов различных групп значимо раз-

**Таблица 1.** Частота встречаемости пациентов с клинически значимым повышением содержания лейкоцитов (более 6 в п/з) и эритроцитов (более 4 в п/з) в моче

Показатель	Количество пациентов (n)							
	1-я группа (n=30)				2-я группа (n=27)			
	1 визит	2 визит	3 визит	4 визит	1 визит	2 визит	3 визит	4 визит
Лейкоциты	8	0	0	0	5	1	0	0
Эритроциты	30	6	21	1	27	6	25	7

**Таблица 2.** Динамика показателей pH мочи и мочевой кислоты в крови

Показатель	1-я группа (n=30)					2-я группа (n=27)				
	1 визит	2 визит	3 визит	4 визит	5 визит	1 визит	2 визит	3 визит	4 визит	5 визит
pH мочи	5,3±0,6	6,5±1,2 <sup>1,2</sup>	6,6±1,1 <sup>1,2</sup>	6,1±1,1 <sup>1,2</sup>	6,0±1,1 <sup>1,2</sup>	5,6±0,8	5,7±1,0	5,5±1,4	7,4±1,4	7,4±1,4
Уровень мочевой кислоты (мкмоль/л)	440±14	357±14 <sup>1,2</sup>	270±16 <sup>1,2</sup>	285±17 <sup>1,2</sup>	294±16 <sup>1,2</sup>	336±15	326±14	335±17	347±16	337±16

**Примечание.** <sup>1</sup>Статистически значимая разница с параметром визита 1 ( $p<0,05$ ). <sup>2</sup>Статистически значимая разница между группами ( $p<0,05$ ).

**Таблица 3.** Динамика параметров почки и конкремента при УЗИ почек

Показатель	1-я группа (n=30)				2-я группа (n=27)			
	1 визит	3 визит	4 визит	5 визит	1 визит	3 визит	4 визит	5 визит
Размеры лоханки (см)	27±3,2	9±3,2 <sup>1</sup>	14±2,7 <sup>1</sup>	5±1,4 <sup>1</sup>	26±2,6	10±3,0 <sup>1</sup>	14±1,8 <sup>1</sup>	9±2,4 <sup>1</sup>
Наличие конкремента (n)	30	25	7 <sup>1</sup>	3 <sup>1</sup>	27	27	9 <sup>1</sup>	6 <sup>1</sup>
Размер конкремента (диаметр, см)	1,7±0,08	0,9±1,1 <sup>1</sup>	0,5±0,6 <sup>1</sup>	0,3±0,3 <sup>1</sup>	1,6±0,9	1,5±1,1	0,9±0,8 <sup>1,2</sup>	0,7±0,9 <sup>1,2</sup>

**Примечание.** <sup>1</sup>Статистически значимая разница с параметром визита 1 ( $p<0,05$ ). <sup>2</sup>Статистически значимая разница между группами ( $p<0,05$ ).

**Таблица 4.** Динамика параметров конкремента при МСКТ

Показатель	1-я группа (n=30)				2-я группа (n=27)			
	1 визит	3 визит	4 визит	5 визит	1 визит	3 визит	4 визит	5 визит
Наличие	30	30	7 <sup>1</sup>	3 <sup>1</sup>	27	27	9 <sup>1</sup>	6 <sup>1</sup>
Размеры	1,4±1,5	0,9±1,0 <sup>1,2</sup>	0,5±0,7 <sup>1,2</sup>	0,3±0,4 <sup>1,2</sup>	1,5±1,2	1,5±1,5	0,9±0,6 <sup>1</sup>	0,7±0,6 <sup>1</sup>
Плотность (НУ)	850,8±13,6	945,5±15,3 <sup>1,2</sup>	—	—	836,7±13,5	845,7±13,3	—	—

**Примечание.** <sup>1</sup>Статистически значимая разница с параметром визита 1 ( $p<0,05$ ). <sup>2</sup>Статистически значимая разница между группами ( $p<0,05$ ).

личались. При анализе данных УЗИ почек, рентгенограмм и МСКТ (табл. 3, 4) видно, что полная дезинтеграция камня происходила гораздо чаще, размеры фрагментов конкремента были меньше, и, соответственно, полное отхождение фрагментов конкремента отмечалось чаще, что позволило избежать повторных сеансов литотрипсии. В 1-й группе повторные сеансы ДЛТ были вынуждены проводить у 6 пациентов, во 2-й группе — у 12 пациентов, а 3 пациентам для полной фрагментации конкремента потребовалось 3 сеанса ДЛТ. Данный факт подтверждает предположение о повышении эффективности ДЛТ и улучшении результатов лечения при включении в схему терапии комплексного цитратсодержащего препарата. У 2 пациентов основной группы и 5 пациентов контрольной группы после удаления стента отмечена обтурация мочеточника фрагментами конкремента, в связи с чем была выполнена уретероскопия с литоэкстракцией.

**Переносимость препарата и нежелательные явления.** За время исследования аллергических реакций у пациентов всех групп не отмечено. Негативных изменений общего состояния пациентов, возникновения новых жалоб, патологических отклонений лабораторных показателей (клинического и биохимического исследования крови и клинического исследования мочи) в ходе исследования не зафиксировано.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Применение комплексного цитратсодержащего препарата в некоторых случаях приводит к полному растворению конкрементов (предположительно — в случае уратного состава камня) и позволяет избежать проведения ДЛТ либо приводит к значимому уменьшению размеров конкрементов, что улучшает прогноз ДЛТ. На основании полученных данных мы пришли к заключению, что комплексный цитратсодержащий препарат можно применять в качестве литолитической терапии как с целью полного растворения камней, так и в качестве подготовки к ДЛТ. Препарат характеризуется высокой степенью безопасности, что очень важно при проведении литолитической терапии.

### Благодарность

Компания «Эспарма ГмбХ» поддерживала техническую редакцию статьи и обеспечивала взаимодействие между авторами настоящей публикации.

### Литература

- Урология. Национальное руководство. Под ред. Н.А. Лопаткина. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2013. [Urology. National leadership. Ed. O.N. Lopatkin. M.: GEOTAR-Media, 2013 (in Russ.).]
- Дзюрак В.С. Мочекаменная болезнь: патогенез, диагностика, лечение. Журнал практикующего врача. 1998;2:2–4. [Dziurak V.S. Urolithiasis: pathogenesis, diagnosis, treatment. Journal of the practitioner. 1998;2:2–4 (in Russ.).]

Полный список литературы Вы можете найти на сайте <http://www.rmj.ru>

# Применение м-холинолитиков у больных после трансуретральной резекции простаты

Д.м.н. А.В. Кузьменко, профессор В.В. Кузьменко, к.м.н. Т.А. Гяургиев

ФГБОУ ВО ВГМУ им. Н.Н. Бурденко Минздрава России, Воронеж

## РЕЗЮМЕ

Одной из наиболее распространенных причин развития симптомов нижних мочевых путей (СНМП) у мужчин пожилого возраста является доброкачественная гиперплазия предстательной железы (ДГПЖ), при этом более 30% мужчин старше 80 лет нуждаются в оперативном лечении данного заболевания, которое зачастую не устраняет СНМП полностью.

**Цель исследования:** изучить эффективность применения м-холинолитиков в терапии мужчин с ДГПЖ, перенесших трансуретральную резекцию (ТУР) предстательной железы, у которых сохраняются СНМП.

**Материал и методы:** в исследование включено 60 пациентов с ДГПЖ, которым проведена ТУР простаты. Пациенты разделены на 2 группы по 30 человек. В 1-й группе прооперированные мужчины получали противовоспалительную терапию 10 сут с дальнейшим динамическим наблюдением в течение 1 мес. Во 2-й группе противовоспалительная терапия была назначена в сочетании с препаратом фезотеродин, который пациенты принимали в течение 1 мес. Оценку эффективности лечения проводили на 3–5-е сут после ТУР простаты (удаление уретрального катетера), через 1 мес. (30-е сут), 3 мес. (90-е сут) и 6 мес. (180-е сут). Она проводилась на основании анализа дневников мочеиспусканий, показателей шкал IPSS, QOL, данных урофлоуметрии с определением максимальной скорости мочеиспускания ( $Q_{max}$ ), регистрации количества побочных эффектов, острых задержек мочи.

**Результаты исследования:** исходно в 1-й и 2-й группах частота мочеиспусканий составила в среднем 12,6 и 12,7 раза в сутки, количество urgenных позывов — 9,2 и 9,0 раза, nocturia — 5,2 и 5,3 раза соответственно. Средний балл по шкале IPSS составил 19,8 и 19,7,  $Q_{max}$  — 6,5 и 6,7 мл/с. Прием фезотеродина во 2-й группе пациентов позволил добиться достоверно ( $p < 0,05$ ) более значимых положительных результатов уже к 30-м сут, что проявилось в более эффективном купировании дизурии, повышении  $Q_{max}$  за счет увеличения эффективной емкости мочевого пузыря и способствовало улучшению качества жизни пациентов по данным шкалы QOL, о чем свидетельствуют предварительные результаты исследования.

**Заключение:** применение м-холиноблокаторов, в частности фезотеродина, в сочетании с традиционной терапией у пациентов с симптомами гиперактивности мочевого пузыря после ТУР простаты является целесообразным и позволяет эффективно и безопасно устранить ирритативную симптоматику при длительном приеме препарата, что подтверждается полученными в ходе исследования результатами.

**Ключевые слова:** доброкачественная гиперплазия предстательной железы, трансуретральная резекция, фезотеродин, симптомы нижних мочевыводящих путей, гиперактивность мочевого пузыря.

**Для цитирования:** Кузьменко А.В., Кузьменко В.В., Гяургиев Т.А. Применение м-холинолитиков у больных после трансуретральной резекции простаты. РМЖ. 2019;11:12–14.

## ABSTRACT

M-cholinoblockers after transurethral resection of the prostate

A.V. Kuzmenko, V.V. Kuzmenko, T.A. Gyaurgiev

Burdenko Voronezh State Medical University

Benign prostatic hyperplasia (BPH) is one of the most common causes of lower urinary tract symptoms (LUTS) in elderly men. More than 30% of men older than 80 years require surgery which, however, do not completely relieve LUTS.

**Aim:** to assess the efficacy of M-cholinoblockers for BPH with LUTS persisting after transurethral resection of the prostate (TURP).

**Patients and Methods:** 60 patients with BPH who underwent TURP were enrolled in the study. The patients were subdivided into two groups (30 patients each). Group 1 patients received anti-inflammatory treatment for 10 days and were followed-up for 1 month. Group 2 patients were prescribed with anti-inflammatory treatment and fesoterodine for 1 month. Treatment efficacy was evaluated at day 3–5 after TURP (urinary catheter removal), in 1 month (day 30), 3 months (90 days), and 6 months (180 days) by completing voiding diary, I-PSS score, QOL score, uroflowmetry (peak urine flow rate,  $Q_{max}$ ), adverse effect number, and acute urinary retention.

**Results:** at baseline, urination frequency was 12.6 and 12.7, urinary urgency 9.2 and 9.0, nocturia 5.2 and 5.3 daily in group 1 and group 2, respectively. Mean I-PSS score was 19.8 and 19.7,  $Q_{max}$  6.5 ml/sec and 6.7 ml/sec, respectively. Fesoterodine prescribed in group 2 has provided significant ( $p < 0.05$ ) positive outcomes by day 30 as demonstrated by more effective dysuria relief and increase in  $Q_{max}$  due to the increased effective bladder capacity. Quality of life has also improved as demonstrated by QOL score.

**Conclusions:** M-cholinoblockers (i.e., fesoterodine) in combination with classic therapy for LUTS after TURP are recommended. Our findings demonstrate that long-term use of these agents effectively and safely improves irritative symptoms.

**Keywords:** benign prostatic hyperplasia, transurethral resection, fesoterodine, lower urinary tract symptoms, overactive bladder.

**For citation:** Kuzmenko A.V., Kuzmenko V.V., Gyaurgiev T.A. M-cholinoblockers after transurethral resection of the prostate. RMJ. 2019;11:12–14.

## ВВЕДЕНИЕ

Симптомы нижних мочевых путей (СНМП) являются одной из наиболее актуальных проблем урологии, что обу-

словлено их широкой распространенностью и выраженным негативным влиянием на качество жизни. Данные симптомы выявляются у большинства пожилых мужчин [1–4].



Одной из наиболее распространенных причин развития СНМП у мужчин пожилого возраста является доброкачественная гиперплазия предстательной железы (ДГПЖ), при этом более 30% мужчин старше 80 лет нуждаются в оперативном лечении данного заболевания [2, 5]. «Золотым стандартом» хирургического лечения ДГПЖ является трансуретральная резекция (ТУР) простаты, которая применяется при объеме железы 30–80 см<sup>3</sup>. Метод эффективен у 80% пациентов и имеет наибольшую доказательную базу [1, 2, 6]. Целью операции является устранение механической обструкции на уровне простатического отдела мочеиспускательного канала, что зачастую не приводит к полному исчезновению СНМП [7, 8].

У 9–27% больных после оперативного лечения ДГПЖ сохраняются различные ирритативные симптомы [9, 10]. К числу основных причин таких результатов оперативного вмешательства относится гиперактивность мочевого пузыря (ГМП) [1, 2]. Основным методом лечения ГМП в настоящее время является терапия холинолитиками (м-холиноблокаторами) [1–4]. В течение длительного времени считалось опасным применение холинолитиков у пациентов с ДГПЖ из-за риска развития острой задержки мочи. Однако в настоящее время времени получены данные широкомасштабных рандомизированных исследований, свидетельствующие о том, что холинолитики не увеличивают риск развития указанного осложнения [12–18]. Эти исследования позволяют урологам использовать холинолитики у мужчин с СНМП, обусловленными ДГПЖ и ГМП.

**Целью нашего исследования** было изучить эффективность применения фезотеродина в терапии мужчин с сохраняющимися СНМП после перенесенной ТУР предстательной железы по поводу ДГПЖ.

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В исследование включено 60 пациентов с симптомами ГМП после перенесенной ТУР предстательной железы по поводу ДГПЖ. Возраст больных составил от 50 до 70 лет.

Критерии исключения: конкременты мочевого пузыря и дистального отдела мочеточников, гематурия, подозрение на рак простаты, мочевого пузыря, отягощенный аллергический анамнез, оперативные пособия на орга-

нах малого таза, инфекции верхних мочевыводящих путей, острый простатит, нейрогенная дисфункция мочевого пузыря, хроническая почечная недостаточность.

Методом случайной выборки пациенты распределены на 2 группы по 30 человек.

В 1-ю группу вошли пациенты, которые в послеоперационном периоде с целью профилактики инфекционно-воспалительных осложнений получали эмпирическую антибактериальную (цефалоспорины 3-го поколения) и противовоспалительную терапию в течение 10 сут с дальнейшим динамическим наблюдением в течение 6 мес.

Во 2-й группе прооперированным пациентам была назначена аналогичная антибактериальная и противовоспалительная терапия сроком 10 сут в сочетании с фезотеродином фумаратом (Товиаз®) в дозировке 4 мг 1 р./сут, который пациенты принимали в течение 6 мес. [11].

Оценку эффективности лечения проводили на 3–5-е сут после ТУР простаты (удаление уретрального катетера), через 1 мес. (30-е сут), 3 мес. (90-е сут) и 6 мес. (180-е сут). Она проводилась на основании анализа дневников мочеиспускания; показателей шкал IPSS, QOL; данных урофлоуметрии с определением максимальной скорости мочеиспускания ( $Q_{max}$ ), регистрации количества побочных эффектов (сухость во рту, запор, диспепсия, головная боль), острых задержек мочи.

Статистическую обработку результатов проводили с помощью программы MS Excel 11.0 из стандартного пакета MS Office 2013, а также программного обеспечения IBM SPSS Statistics 21.0. При проверке статистических гипотез применяли методы параметрической (t-test Стьюдента) статистики. При оценке достоверности выявленных различий между средними значениями выборок рассчитывали параметр p, вероятность справедливости нулевой гипотезы была принята равной 5% ( $p < 0,05$ ).

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ОБСУЖДЕНИЕ

Исходно на 3–5-е сут (удаление уретрального катетера) показатели в группах статистически значимо не различались. Согласно данным опросников у всех пациентов выявлена ирритативная симптоматика, снижающая качество жизни. Сравнительная динамика результатов исследования в группах наблюдения представлена в таблице 1.



Лечение симптомов [учащенное мочеиспускание и/или императивные позывы, и/или императивное недержание мочи] у взрослых пациентов с синдромом гиперактивного мочевого пузыря.

## ВОССТАНОВИТЬ КОНТРОЛЬ

ГИПЕРАКТИВНЫЙ МОЧЕВОЙ ПУЗЫРЬ  
ИМПЕРАТИВНЫЕ ПОЗЫВЫ  
УЧАЩЕНОЕ МОЧЕИСПУСКАНИЕ  
СИНДРОМ НЕДЕРЖАНИЯ МОЧИ

- Эффективное лечение симптомов ГМП<sup>1</sup>
- Минимальные межиндивидуальные различия<sup>2</sup>
- Не влияет на когнитивную функцию<sup>3</sup>
- 1 таблетка 1 раз в день<sup>4</sup>

1. Cardozo L. et al. BJU Int. 2010;106:816-821. 2. Garcia-Baquero R. Actas Urol Esp. 2013;37(2):83-91. 3. Kay G.G. et al. Postgrad Med. 2012. 4. Инструкция к препарату Товиаз. РУ № ЛПГ-002016.

**Торговое название:** Товиаз®. МНН: Фезотеродин. **Лекарственная форма:** таблетки пролонгированного действия. **Состав:** 1 таблетка пролонгированного действия содержит фезотеродина фумарат – 4 мг или 8 мг, что эквивалентно 3,1 мг или 6,2 мг фезотеродина. **Показания к применению:** Симптоматическая терапия синдрома гиперактивного мочевого пузыря (частого мочеиспускания и/или императивных позывов на мочеиспускание, и/или императивного недержания мочи). **Противопоказания:** гиперчувствительность к арахису, сое или любому из компонентов препарата. Задержка мочи. Заболевания желудочно-кишечного тракта, сопровождающиеся замедленной эвакуацией содержимого желудка. Неконтролируемая закрытоугольная глаукома. Миастения gravis. Тяжелая печеночная недостаточность (класса С по классификации Чайлд-Пью). Совместный прием фезотеродина и мощных ингибиторов изофермента CYP3A4 пациентами с тяжелым или умеренным нарушением функции печени или почек. Язвенный колит, токсический мегаколон. Беременность и период лактации. Дети и подростки младше 18 лет. Товиаз® содержит лактозу, поэтому его нельзя назначать лицам, страдающим редкими врожденными нарушениями обмена веществ: переносимостью галактозы, лактазной недостаточностью или глюкозо-галактозной мальабсорбцией. **Побочное действие** наиболее часто: сухость в полости рта, запор, сухость глаз и диспепсия. Перечень всех побочных эффектов представлен в полной версии инструкции по медицинскому применению. **Способ применения и дозы:** внутрь, независимо от приема пищи, проглатывая целиком, не разжевывая и запивая жидкостью. Рекомендуемая начальная доза фезотеродина составляет 1 таблетка (4 мг) 1 раз в сутки. Доза может быть увеличена до 2 таблеток (8 мг) 1 раз в сутки в зависимости от индивидуального ответа на лечение. Максимальная рекомендуемая суточная доза составляет 8 мг. Полный терапевтический эффект развивается в период между 2 – 8 неделями регулярного приема препарата. Эффективность лечения следует оценивать через 8 недель терапии. Подробная информация по дозированию у различных групп пациентов изложена в полной версии инструкции по медицинскому применению. **Срок годности:** 2 года. Не использовать препарат после истечения срока годности. Условия отпуска из аптек: по рецепту. Перед применением необходимо ознакомиться с полной версией инструкции по применению препарата для медицинского применения. Дата: 11.07.2017. PP-TOV-RUS-0004 10.04.2018 По вопросам безопасности и качества препарата Товиаз обращайтесь в компанию Пфайзер по телефону: +7 (495) 2875000.

Pierre Fabre

Только для медицинских и фармацевтических работников  
За информацией обращаться: ООО «Пьер Фабр»;  
119435, Москва, Саввинская наб., 15; Тел.: +7 495 789 9533,  
www.pierre-fabre-russia.ru, e-mail: info.pfrussia@pierre-fabre.com

**Таблица 1.** Сравнительная динамика результатов исследования в группах наблюдения

Показатель	3–5-е сут		1 мес.		3 мес.		6 мес.	
	1-я группа	2-я группа	1-я группа	2-я группа	1-я группа	2-я группа	1-я группа	2-я группа
Частота мочеиспусканий в сутки	12,6±1,8	12,7±1,9	8,2±1,3 <sup>#</sup>	5,7±0,9**	7,9±1,0	4,6±0,8**	7,7±1,1	4,7±0,8
Частота urgentных позывов в сутки	9,2±2,1	9,0±2,2	4,8±1,2 <sup>#</sup>	0,4±0,7**	4,6±1,3	0,1±0,3**	4,9±1,4	0
Ноктурия (кол-во за ночь)	5,2±1,2	5,3±1,1	3,7±0,8 <sup>#</sup>	1,2±0,5**	3,7±0,8	0,6±0,7**	3,6±0,8	0,7±0,9
IPSS, баллы	19,8±1,5	19,7±1,6	12,9±1,8 <sup>#</sup>	9,3±1,4**	12,7±1,9	7,9±1,1**	12,9±1,8	7,8±1,0
QOL, баллы	4,1±1,1	4,0±1,0	2,9±1,0 <sup>#</sup>	0,9±0,6**	2,8±0,9	0,4±0,2**	2,9±1,2	0,6±0,8
Q <sub>max</sub> , мл/с	6,5±1,2	6,7±1,3	12,1±1,6 <sup>#</sup>	15,5±1,3**	12,5±1,8	16,9±0,6**	12,3±1,7	16,5±0,8
Частота побочных эффектов, %	—	—	—	16,7**	—	16,7	—	16,7
Количество пациентов с ОЗМ, %	0	0	0	0	0	0	0	0

**Примечание.** Статистическая значимость различий: \* – по сравнению с 1-й группой, # – по сравнению с результатами предыдущего исследования при  $p < 0,05$ . ОЗМ – острая задержка мочи.

По прошествии 1 мес. терапии в обеих группах отмечена положительная динамика. Статистически значимо ( $p < 0,05$ ) в сравнении с исходными результатами уменьшились частота мочеиспусканий и ноктурия, увеличилась Q<sub>max</sub>, повысился средний балл по шкалам IPSS и QOL. Однако значения указанных показателей во 2-й группе, в свою очередь, достоверно ( $p < 0,05$ ) отличались от полученных в 1-й группе и были ближе к нормальным.

В 1-й группе не было отмечено нежелательных явлений. Доля пациентов с побочными эффектами во 2-й группе составила 16,7%, однако случаев отказа от дальнейшего участия в исследовании не было. Нежелательными явлениями были признаны сухость во рту (13,3%) и запор (3,3%).

К концу 3-го мес. наблюдения в 1-й группе статистически значимой динамики параметров выявлено не было ( $p > 0,05$ ) (табл. 1). Во 2-й группе на фоне приема фезотеродина отмечено дальнейшее достоверное ( $p < 0,05$ ) снижение количества urgentных позывов, уменьшение количества дневных и ночных мочеиспусканий, а также повышение Q<sub>max</sub>, снижение среднего балла по шкале IPSS и улучшение качества жизни пациентов по данным шкалы QOL. В этой группе указанные показатели достигли нормальных значений.

Следует также отметить отсутствие новых случаев нежелательных явлений и эпизодов острой задержки мочи как в 1-й, так и во 2-й группе.

По окончании 6 мес. терапии в обеих группах не было зарегистрировано достоверных изменений по сравнению с результатами предыдущего визита, а также не были выявлены новые случаи нежелательных явлений и острой задержки мочи.

Как свидетельствуют полученные в ходе исследования результаты, у всех пациентов с ДГПЖ, перенесших ТУР простаты, после удаления уретрального катетера были выявлены симптомы наполнения. Это может объясняться как сохраняющимся в послеоперационном периоде воспалением в нижних мочевыводящих путях, так и гиперактивностью детрузора. В обеих группах проводилась противовоспалительная терапия с целью устранения воспалительного компонента.

Прием фезотеродина во 2-й группе пациентов позволил добиться достоверно ( $p < 0,05$ ) более значимых положительных результатов уже к 30-м сут, что проявилось в более эффективном купировании дизурии, повышении Q<sub>max</sub>

за счет увеличения эффективной емкости мочевого пузыря и способствовало улучшению качества жизни пациентов, по данным шкалы QOL, о чем свидетельствуют предварительные результаты исследования [12].

Дальнейший прием фезотеродина в течение 3 мес. позволил полностью нормализовать исследуемые показатели во 2-й группе (на фоне отсутствия значимой динамики в 1-й группе), что соответствует результатам опубликованных ранее крупных исследований [13–16].

В отношении безопасности терапии м-холинолитиками у данной категории больных следует отметить, что, несмотря на сравнительно большее количество нежелательных явлений в группе пациентов, получавших фезотеродин, они носили легкий или умеренный характер (сухость во рту, запор), ни одно из них не привело к выбыванию пациентов из исследования. При этом серьезных нежелательных явлений и случаев острой задержки мочи зарегистрировано не было. Таким образом, фезотеродин имеет сравнительно высокий профиль безопасности среди препаратов данной группы, что также согласуется с результатами исследований, проведенных в странах Европы [17, 18].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Применение м-холиноблокаторов, в частности фезотеродина, в сочетании с традиционной терапией у пациентов с симптомами ГМП после ТУР простаты является целесообразным и позволяет эффективно и безопасно устранить ирритативную симптоматику при длительном приеме препарата, что подтверждается полученными в ходе исследования результатами.

## Благодарность

Публикация осуществлена при поддержке компании «Пьер Фабр» в соответствии с внутренней политикой и действующим законодательством РФ. «Пьер Фабр», ее работники либо представители не принимали участия в написании настоящей статьи, не несут ответственности за содержание статьи, а также за любые возможные относящиеся к данной статье договоренности либо финансовые соглашения с любыми третьими лицами. Мнение «Пьер Фабр» может отличаться от мнения автора и редакции.

Список литературы Вы можете найти на сайте <http://www.rmj.ru>

# Возможности купирования симптомов нижних мочевых путей. Клинические наблюдения

Д.м.н. Р.Э. Амдий

ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова Минздрава России, Санкт-Петербург

## РЕЗЮМЕ

Распространенной проблемой клинической урологии являются заболевания, сопровождающиеся симптомами нижних мочевых путей (СНМП). В статье рассмотрены фармакологические свойства и результаты клинического применения лекарственного препарата плодов пальмы ползучей (*Serenoa repens*). Приведены результаты исследований, в т. ч. данные нескольких метаанализов, посвященных клинической эффективности использования гексанового экстракта плодов *Serenoa repens*. Эти данные проиллюстрированы клиническими примерами использования препарата у пациентов с СНМП и доброкачественной гиперплазией предстательной железы (ДГПЖ). Основным механизмом купирования симптомов является снижение выраженности воспаления в предстательной железе.

Применение лекарственных препаратов *Serenoa repens* — частая терапевтическая опция при лечении СНМП. Однако необходимо подчеркнуть, что разные экстракты *Serenoa repens* могут значительно различаться между собой по составу. Наибольшее количество свободных жирных кислот, основного биологически активного компонента плодов *Serenoa repens*, содержится в гексановом липидостероловом экстракте. Установлено, что гексановый экстракт плодов *Serenoa repens* эффективнее плацебо улучшает симптоматику и качество жизни при СНМП, уменьшает частоту ноктурии, увеличивает максимальную скорость мочеиспускания. Это позволяет широко использовать гексановый экстракт плодов *Serenoa repens* в клинической практике при лечении СНМП.

**Ключевые слова:** симптомы нижних мочевых путей (СНМП), доброкачественная гиперплазия предстательной железы (ДГПЖ), хроническое воспаление простаты, гексановый экстракт плодов *Serenoa repens*.

**Для цитирования:** Амдий Р.Э. Возможности купирования симптомов нижних мочевых путей. Клинические наблюдения. РМЖ. 2019;11:15–20.

## ABSTRACT

Modalities for lower urinary tract symptom relief: clinical experience

R.E. Amdiy

Pavlov First St. Petersburg State Medical University

Disorders provoking lower urinary tract symptoms (LUTS) are a common issue of clinical urology. The paper reviews pharmacological properties and clinical experience with *Serenoa repens* fruit extract. Studies on the clinical efficacy of hexanic extract of *Serenoa repens* (including several meta-analyses) are addressed. These data are illustrated by the clinical examples on the use of this drug for LUTS and benign prostatic hyperplasia. Reducing prostatic inflammation is the key mechanism of symptom relief.

Drugs containing *Serenoa repens* are commonly prescribed for LUTS. However, the composition of various extracts of *Serenoa repens* can vary greatly. Hexanic lipidosterolic extract contains the highest levels of free fatty acids, the major biologically active compound of *Serenoa repens* fruits. It was demonstrated that hexanic extract of *Serenoa repens* fruits is more effective than placebo in terms of improving symptoms and the quality of life in patients with LUTS, reducing nocturia rate, and increasing maximum urine flow rate. Therefore, hexanic extract of *Serenoa repens* fruits can be widely applied in daily clinical practice for LUTS.

**Keywords:** lower urinary tract symptoms, benign prostatic hyperplasia, chronic prostatic inflammation, hexanic extract of *Serenoa repens* fruits.

**For citation:** Amdiy R.E. Modalities for lower urinary tract symptom relief: clinical experience. RMJ. 2019;11:15–20.

Лекарственные препараты на основе экстракта плодов *Serenoa repens* давно и широко применяются как в Российской Федерации, так и в мире для лечения доброкачественной гиперплазии предстательной железы (ДГПЖ) и симптомов нижних мочевых путей (СНМП) [1–5]. Воспаление предстательной железы играет ключевую роль в патогенезе расстройств мочеиспускания при ДГПЖ, поэтому одной из целей лечения ДГПЖ является воздействие на воспалительный процесс [6, 7]. Ингибирующий дозозависимый эффект экстрактов *Serenoa repens* на липооксигеназу и циклооксигеназу подтвержден многими исследованиями. Механизм действия связан с уменьшением концентрации медиаторов воспаления (тромбоксана,

простагландинов, простаглицлинов) и выраженности воспалительной реакции [8, 9]. В отличие от экстрактов *Serenoa repens*, полученных другими способами, гексановый липидостероловый экстракт в большей степени угнетал лейкоцитарную инфильтрацию эпителия и стромы клеток предстательной железы [1, 10]. Гексановый экстракт *Serenoa repens* уменьшал экспрессию генов, отвечающих за интенсивность воспалительного ответа, в клетках как эпителия, так и стромы ДГПЖ, что сопровождалось снижением активности маркеров и медиаторов воспаления — интерлейкинов, хемокинов, простагландинов, липооксигеназы [9]. Компоненты гексанового экстракта *Serenoa repens* тропны к ткани предстательной железы и накапливаются в ней



в 2,5 раза больше по сравнению с семенными пузырьками и в 10 раз больше по сравнению с тканями печени и мочевого пузыря [11].

Как показало большое количество исследований, в зависимости от метода получения различные экстракты *Serenoa repens* выражено отличаются друг от друга содержанием биологически активных веществ (глицеридов, метиловых и этиловых эстеров, свободных жирных кислот) [10–14]. Это подтверждается докладом Европейского медицинского агентства 2016 г., касающимся *Serenoa repens* [1]. Только липидостероловый гексановый экстракт *Serenoa repens* признан лекарственным препаратом, применение которого имеет хорошую доказательную базу (well established use). Этанольные экстракты *Serenoa repens* охарактеризованы в докладе как препараты традиционного использования из-за длительной истории применения, однако качественных клинических исследований их эффективности недостаточно. CO<sub>2</sub>-экстракты в докладе не отнесены к какой-либо категории, т. к. не получено достаточно данных в клинических исследованиях, кроме того, они вышли на рынок менее 15 лет назад. Результаты нескольких метаанализов показали, что использование именно гексанового экстракта плодов *Serenoa repens* приводит к достоверному уменьшению количества ночных мочеиспусканий, увеличению максимальной скорости мочеиспускания по сравнению с плацебо [15–17].

Далее приведены клинические примеры, иллюстрирующие фармакологические свойства и результаты применения препарата липидостеролового гексанового экстракта *Serenoa repens* (Пермиксон).

## Клинические наблюдения

### Клиническое наблюдение 1. СНМП

#### и неэффективность приема α-адреноблокаторов

Пациент А., 56 лет. Жалобы на расстройство мочеиспускания в течение последних 4 лет. Отмечает наличие выраженных СНМП, которые его сильно беспокоят: частое мочеиспускание, слабая струя мочи, ноктурия в среднем 1–2 раза, осенью и весной частота ночного мочеиспускания увеличивается до 3–4 раз.

Сопутствующее заболевание — артериальная гипертензия (АГ). В связи с АГ наблюдается кардиологом, артериальное давление (АД) хорошо контролируется приемом антагониста рецепторов к ангиотензину II — валсартана.

Сумма баллов по шкале IPSS составляла 24 балла (выраженная симптоматика), качество жизни вследствие расстройств мочеиспускания было неудовлетворительным — 4 балла. Преобладали симптомы накопления — их выраженность составила 15 баллов, выраженность симптомов опорожнения — 9 баллов.

Для исключения никтурии пациента попросили вести дневник мочеиспускания в течение 3 сут. По данным дневника, средний объем мочеиспускания составил 210 мл, частота дневных мочеиспусканий — 11 раз, ночных — 2,5. Данных за никтурию (преобладание ночного диуреза над дневным) получено не было. Суточный диурез составил 1920 мл, ночной — 342 мл.

При пальцевом ректальном исследовании было выявлено незначительное увеличение простаты, ее болезненность при пальпации. По результатам трансректального ультразвукового исследования (ТРУЗИ) объем предстательной железы — 46 см<sup>3</sup>, в просвет мочевого пузыря не вдается,

эхоструктура неоднородная, определяются гиперэхогенные участки размером до 0,5 см, без акустической тени. Объем остаточной мочи — 57 мл. Следует отметить, что болезненность предстательной железы при пальпации и наличие кальцификатов, по данным УЗИ, являются характерными признаками воспаления простаты.

Значение простатического специфического антигена составило 3,1 нг/мл.

По данным урофлоуметрии, максимальная скорость мочеиспускания составила 12,4 мл/с при объеме мочеиспускания 224 мл.

Пациенту был назначен α-адреноблокатор силодозин 8 мг 1 р./сут в течение 3 мес.

Через 2 мес. пациент пришел на повторный прием. Он отметил некоторое улучшение струи мочи, отсутствие напряжения при мочеиспускании, но частота ночного мочеиспускания, по мнению пациента, значимо не изменилась. Именно ночное мочеиспускание в наибольшей степени беспокоило пациента и ухудшало качество жизни. После курса силодозина пациент начал отмечать ретроградную эякуляцию и стертость оргазма, а также сонливость и вялость, что связывал со снижением давления и некоторой гипотонией. При инструментальном обследовании: максимальная скорость мочеиспускания — 13,1 мл/с, объем мочеиспускания — 238 мл, объем остаточной мочи — 57 мл. Оценка симптомов по шкале IPSS составила 18 баллов, но качество жизни вследствие расстройств мочеиспускания по-прежнему было неудовлетворительным — 4 балла, т. к. сохранялась ноктурия до 3 раз за ночь. Пациенту был отменен силодозин, для исключения никтурии (ночной полиурии) повторно было рекомендовано вести дневник мочеиспускания. По его данным, у пациента никтурии не было.

С учетом признаков хронического воспаления в предстательной железе, неэффективности приема α-блокаторов, возникновения побочных эффектов в виде ретроградной эякуляции и гипотензии пациенту был назначен гексановый экстракт плодов *Serenoa repens* в дозировке 160 мг 2 р./сут. Контрольный визит назначен через 3 мес. приема.

При контрольном визите пациент отметил выраженное улучшение состояния, купирование наиболее беспокоящего его симптома — ноктурии. Частота мочеиспусканий в среднем уменьшилась до 1 раза за ночь (рано утром), примерно в одной трети случаев ночных мочеиспусканий не было. Пациенту рекомендован дальнейший прием гексанового экстракта плодов *Serenoa repens* в течение 3–6 мес.

**Обсуждение.** В связи с недостаточной эффективностью и неудовлетворительной переносимостью ранее назначенного α-блокатора и принимая во внимание, что у пациента по данным пальцевого исследования (болезненность при пальпации), результатов УЗИ (гиперэхогенные участки в простате размером до 5 мм) есть признаки хронического воспаления в предстательной железе, пациенту изменили медикаментозную терапию. Хроническое воспаление в данном случае может являться важным фактором возникновения СНМП и ноктурии. Ряд исследований показал, что снижение степени воспаления при приеме нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВС) выражено уменьшает ноктурию [18, 19]. Но длительно принимать НПВС для лечения ноктурии из-за их профиля безопасности не представляется целесообразным.

Противовоспалительное действие гексанового экстракта плодов *Serenoa repens* было подтверждено в ряде клинических исследований. После 3 мес. приема гексано-

вого экстракта плодов *Serenoa repens* у пациентов с СНМП вследствие ДГПЖ наряду с улучшением симптоматики и качества жизни, максимальной скорости мочеиспускания было выявлено снижение экспрессии генов эпителиальных клеток простаты, отвечающих за интенсивность воспалительной реакции [8]. Эти данные подтверждены гистологическим исследованием ткани предстательной железы. Впервые это показали R. Vela Navarette et al. [20]. При гистологическом изучении ткани предстательной железы после чреспузырной аденомэктомии у пациентов, принимавших гексановый экстракт плодов *Serenoa repens* в течение 3 мес., было обнаружено достоверное и выраженное снижение уровня медиаторов воспаления: двукратное снижение уровня интерлейкина 1 и четырехкратное — фактора некроза опухоли альфа [20].

Впоследствии S. Gravas et al. (2019) выявили снижение выраженности воспаления после 3 мес. приема гексанового экстракта плодов *Serenoa repens* в двойном слепом плацебо-контролируемом рандомизированном исследовании [21]. Биопсию предстательной железы проводили до приема препарата/плацебо и после его приема в течение 3 мес. В группе плацебо изменений в выраженности воспаления не было, в то время как после приема гексанового экстракта плодов *Serenoa repens* было выявлено значительное снижение выраженности и степени воспалительной реакции.

P. Boyle et al. (2004) [15], G. Novara et al. (2016) [16], R. Vela-Navarrete et al. [17] провели метаанализы исследований, посвященных изучению клинической эффективности гексанового экстракта плодов *Serenoa repens* при лечении симптомов ДГПЖ. На основе данных метаанализов авторы делают вывод, что при применении липидостеронового гексанового экстракта *Serenoa repens* достоверно улучшается симптоматика, максимальная скорость мочеиспускания и, что крайне важно клинически, ноктурия. Это улучшение было достоверно как по сравнению с начальным уровнем, так и по сравнению с плацебо. Профиль безопасности препарата не отличался от профиля безопасности плацебо. При приеме гексанового экстракта плодов *Serenoa repens* нет ретроградной эякуляции и ортостатической гипотензии, в отличие от  $\alpha$ -адреноблокаторов, при приеме которых указанные симптомы являются ожидаемой побочной реакцией. Необходимо отметить, что это улучшение достигается через 3–6 мес. приема препарата.

#### Клиническое наблюдение 2. СНМП, обусловленные ДГПЖ и хроническим простатитом

Пациент В., 52 года. В течение последних 6 лет отмечает частое мочеиспускание днем, слабую струю мочи, чувство неполного опорожнения мочевого пузыря, эпизодически тянущие боли в промежности с иррадиацией в мошонку.

Сопутствующее заболевание — геморрой. В связи с ним было выполнено хирургическое вмешательство — иссечение геморроидальных узлов 2 года назад. После оперативного лечения отметил улучшение, обострений геморроя больше не было, но расстройства мочеиспускания и тянущие боли в промежности с иррадиацией в мошонку сохранялись.

Из анамнеза известно, что при обращении в медучреждения по месту жительства был установлен диагноз хронического простатита / синдрома хронической тазовой боли. Неоднократно проводилось бактериологическое исследование мочи после массажа предстательной железы, спермы,

секрета. Пациент получал неоднократные курсы антибактериальной терапии, в т. ч. фторхинолоны. Вместе с антибактериальной терапией выполняли массаж простаты, физиотерапию (лазеротерапию), назначали курсы нестероидных противовоспалительных препаратов,  $\alpha$ -адреноблокаторов. Эффект был незначительным и временным. После последнего курса левофлоксацина в течение 4 нед. у пациента развился выраженный дисбактериоз, потребовавший лечения у гастроэнтеролога. По данным последнего посева эякулята, роста патогенной микрофлоры выявлено не было.

Сумма баллов по шкале IPSS составляла 21 балл (выраженная симптоматика), качество жизни вследствие расстройств мочеиспускания было неудовлетворительным — 3 балла. Преобладали симптомы накопления — их сумма составила 11 баллов, сумма симптомов опорожнения — 10 баллов.

Значение простатического специфического антигена (был взят до пальцевого исследования простаты) составило 2,9 нг/мл.

По данным урофлоуметрии, струя мочи была прерывистой и волнообразной, максимальная скорость мочеиспускания составила 12,4 мл/с при объеме мочеиспускания 260 мл. При этом пациент отмечал, что позыв был очень сильным, обычно он мочится при достижении позыва гораздо меньшей интенсивности и испытывает напряжение при мочеиспускании и чувство неполного опорожнения мочевого пузыря.

При пальцевом ректальном исследовании простата увеличена незначительно, неоднородной консистенции, с участками уплотнения и снижения плотности. При пальпации в некоторых местах предстательной железы была выражена болезненность. По результатам ТРУЗИ объем предстательной железы — 32 см<sup>3</sup>, в просвет мочевого пузыря не вдается, эхоструктура неоднородная, определяются множественные гиперэхогенные участки размером до 0,3–0,7 см, некоторые со слабой акустической тенью. Также, по данным УЗИ, выявлены множественные гипоэхогенные участки до 0,5 см, без акустической тени (ацинусы предстательной железы). Объем остаточной мочи — 37 мл.

У пациента были выявлены признаки выраженного хронического воспаления в предстательной железе: болезненность при пальпации, множественные кальцификаты, признаки нарушения оттока секрета (расширенные ацинусы простаты). Нарушения микроциркуляции и венозного оттока из предстательной железы (геморрой, варикозное расширение вен нижних конечностей) также приводят к асептическому воспалению в простате. С учетом признаков воспаления пациенту был назначен гексановый экстракт плодов *Serenoa repens* в дозировке 160 мг 2 р./сут. Контрольный визит — через 12 нед.

При контрольном визите пациент отметил значительное улучшение: уменьшение частоты дневного мочеиспускания и болевого синдрома; по шкале IPSS — 9 баллов, качество жизни вследствие расстройств мочеиспускания — 2 балла. Побочных эффектов за время приема не было. Пациенту был рекомендован дальнейший прием гексанового экстракта плодов *Serenoa repens* 320 мг/сут в течение 3–6 мес.

**Обсуждение.** Исходя из данных анамнеза (неоднократное лечение по поводу хронического простатита, признаки венозного застоя в органах таза (геморрой), наличие кальцификатов в простате, расширенных ацинусов предстательной железы (признаки нарушения оттока секрета простаты)) не возникает сомнений в наличии у пациента хронического

воспаления предстательной железы. При его наличии эффективность стандартной терапии значительно снижается. После 3 мес. приема гексанового экстракта плодов *Serenoa repens* у пациентов с СНМП вследствие ДГПЖ было выявлено снижение экспрессии генов эпителиальных клеток простаты, отвечающих за интенсивность воспалительной реакции. У пациентов с более высокой активностью фактора ингибирования миграции макрофагов, одного из ключевых медиаторов воспаления, было более выраженное клиническое улучшение по сравнению с подгруппой пациентов с меньшей выраженностью воспаления [6]. Большое количество исследований показало, что применение гексанового экстракта *Serenoa repens* улучшает течение и купирует симптоматику хронического простатита [22].

Таким образом, хроническое воспаление в предстательной железе может являться причиной неэффективности терапии, и применение гексанового экстракта плодов *Serenoa repens*, обладающего противовоспалительным действием, может выраженно улучшать результаты лечения таких пациентов.

### КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ 3. ДГПЖ, ЭРЕКТИЛЬНАЯ ДИСФУНКЦИЯ И МЕТАБОЛИЧЕСКИЙ СИНДРОМ

Пациент Д., 62 года. Жалуется на расстройства мочеиспускания в течение последних 6 лет. Отмечает слабую, прерывистую струю мочи, ночное мочеиспускание 1–2 раза за ночь, частое дневное мочеиспускание. Также эпизодически отмечает эректильную дисфункцию. Пациент эмоционально лабилен и отмечает, что его беспокоят не столько указанные выше симптомы, сколько тревога по поводу их дальнейшего развития и ухудшения.

У пациента избыточная масса тела — вес 108 кг при росте 176 см. Индекс массы тела — 34,9. Сопутствующие заболевания — сахарный диабет (СД) 2 типа и АГ. В связи с СД пациент принимает метформин, для контроля АД — лозартан. При резком повышении АД (при эмоциональном напряжении и незначительных физических нагрузках) использует моксонидин 400 мг.

Выраженность симптомов — умеренная, 12 баллов по шкале IPSS, качество жизни — 3 балла.

При пальцевом ректальном исследовании простата умеренно увеличена, плотноэластической консистенции, симметричная, однородная, болезненная при пальпации. По результатам ТРУЗИ объем предстательной железы — 65 см<sup>3</sup>, в просвет мочевого пузыря вдается незначительно (7 мм), эхоструктура диффузно неоднородная, определяются участки пониженной эхогенности и гиперэхогенные участки размером 3–5 мм, без акустической тени. Объем остаточной мочи — 64 мл.

По данным урофлоуметрии, максимальная скорость мочеиспускания составила 10,8 мл/с при объеме мочеиспускания 287 мл.

Значение простатического специфического антигена составило 3,4 нг/мл. По данным предыдущих исследований, такой уровень простатического специфического антигена наблюдался в течение последних 4–5 лет.

В связи с озабоченностью пациента, его боязнью дальнейшего усугубления симптомов и увеличения предстательной железы был назначен дутастерид по 1 капсуле 1 р./сут. Контрольный визит и контроль уровня простатического специфического антигена были рекомендованы через 6 мес. приема дутастерида.

Пациент пришел на прием через 2 мес. и рассказал, что он прекратил прием дутастерида через 4 нед. в связи с резким ухудшением эректильной функции. Прием ингибиторов 5-фосфодиэстеразы (тадалафил 20 мг, силденафил 50 и 100 мг) сопровождался выраженными побочными эффектами: головной болью, ухудшением общего самочувствия. Улучшения половой функции у этого пациента не было. Выраженность СНМП за это время не изменилась.

С учетом наличия у пациента СД и возможного наличия полиурии и ноктурии ему было рекомендовано заполнить дневник мочеиспускания в течение 3 дней. По данным дневника, средний объем мочеиспускания составил 210 мл, частота дневных мочеиспусканий — 9 раз, ночных — 0,7. Данных за никтурию получено не было. Суточный диурез составил 2110 мл, ночной — 210 мл.

Таким образом, прием ингибиторов 5- $\alpha$ -редуктазы сопровождался выраженной эректильной дисфункцией и для профилактики дальнейшей прогрессии ДГПЖ использоваться не мог.

Выраженность СНМП была умеренной, с тенденцией к легкой, качество жизни также страдало умеренно. Очень вероятно, что одной из основных причин СНМП было хроническое воспаление простаты. На это указывают кальцификаты в простате, признаки метаболического синдрома, при котором очень высока вероятность воспаления в предстательной железе. В связи с этим пациенту был назначен гексановый экстракт *Serenoa repens* в дозировке 160 мг 2 р./сут. Контрольный визит — через 3 мес. приема.

При обследовании пациента через 3 мес. он отметил выраженное улучшение симптомов и снижение чувства тревоги. Сумма баллов по шкале IPSS составила 8, качество жизни — 2 балла. Негативных реакций и ухудшения эректильной функции при приеме экстракта не было. Пациенту был рекомендован дальнейший прием препарата в течение 6–12 мес. с контрольным визитом через 6 мес.

**Обсуждение.** Сравнению клинической эффективности гексанового экстракта плодов *Serenoa repens* с финастеридом и  $\alpha$ 1-адреноблокаторами было посвящено достаточно большое количество исследований [22, 23]. Улучшение симптоматики и качества жизни по шкале IPSS при применении гексанового экстракта плодов *Serenoa repens* в течение 26 нед. достоверно не отличалось от такового при применении финастерида, как было показано в двойном слепом мультицентровом исследовании, в котором участвовали 1098 пациентов из 87 урологических центров [23]. Такие нежелательные явления, как снижение либидо и импотенция, возникали реже при приеме гексанового экстракта плодов *Serenoa repens* [23]. В исследованиях, в которых сравнивали эффективность гексанового экстракта *Serenoa repens* и  $\alpha$ 1-адреноблокаторов, не было выявлено достоверных межгрупповых различий к концу лечения в изменении баллов шкалы IPSS и максимальной скорости мочеиспускания [8, 24, 25]. Частота побочных явлений, особенно ретроградной эякуляции, была ниже при приеме гексанового экстракта плодов *Serenoa repens* [8, 24, 25]. Весьма интересные результаты были получены при сравнении эффективности и безопасности сочетания гексанового экстракта *Serenoa repens* и тамсулозина по сравнению с монотерапией тамсулозином. Было достоверно показано, что симптоматика по шкале IPSS более выраженно улучшилась при комбинированной терапии у пациентов с хроническим воспалением. Профиль безопасности при комбинированной терапии достоверно не отличался от такового при монотерапии [26, 27].



# ДГПЖ

Доброкачественная гиперплазия  
предстательной железы

An iceberg floating in the ocean. The tip of the iceberg is above the water, while the much larger part is submerged. The sun is shining from behind the submerged part, creating a bright glow and lens flare effect.

**ХРОНИЧЕСКОЕ ВОСПАЛЕНИЕ  
ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ  
77% ПАЦИЕНТОВ С ДГПЖ<sup>1</sup>**

# Пермиксон

**Гексановый экстракт** плодов пальмы ползучей

**Уменьшает воспаление  
Облегчает симптомы<sup>2</sup>**

Торговое название: Пермиксон. МНН: Пальмы ползучей плодов экстракт. Показания: для лечения умеренных нарушений мочеиспускания, связанных с доброкачественной гиперплазией предстательной железы. Способ применения: внутрь по 1 капс. 2 раза в день во время еды. Противопоказания: повышенная чувствительность к компонентам препарата; возраст до 18 лет. Перед применением необходимо ознакомиться с инструкцией по применению (ПУ П N012687/02).

Реклама



Pierre Fabre

Только для медицинских и фармацевтических работников  
За информацией обращаться: ООО «Пьер Фабр», 119435, Москва, Саввинская наб, 15.  
Тел: +7 495 789 9533, www.pierre-fabre-russia.ru, e-mail: info.pfrussia@pierre-fabre.com.

1. Nickel JC, Roehrborn CG, O'Leary P *et al.* The relationship between prostate inflammation and lower urinary tract symptoms: examination of baseline data from the REDUCE trial. *Eur Urol* 2008; 54 (6): 1379-84. 2. Latil A *et al.* Effects of hexanic extract of *Serenoa Repens* (Permixon® 160 mg) on inflammation biomarkers in the treatment of lower urinary tract symptoms related to benign prostatic hyperplasia. *Prostate*. 2015; 75 (16): 1857-67.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, приведенные выше клинические примеры показывают эффективность гексанового экстракта плодов *Serenoa repens* при лечении пациентов с СНМП. Основным патогенетическим механизмом в этих клинических случаях является снижение выраженности воспаления в предстательной железе.

Применение лекарственных препаратов *Serenoa repens* — частая терапевтическая опция при лечении СНМП/ДГПЖ, их назначают примерно 17% пациентов [2], но необходимо подчеркнуть, что разные экстракты *Serenoa repens* могут значительно различаться между собой по составу. Наибольшее количество свободных жирных кислот, основного биологически активного компонента плодов *Serenoa repens*, содержится в гексановом экстракте. Установлено, что гексановый экстракт плодов *Serenoa repens* эффективнее плацебо улучшает симптоматику и качество жизни при СНМП/ДГПЖ, уменьшает частоту noctурии, увеличивает максимальную скорость мочеиспускания. Это позволяет широко и обоснованно использовать гексановый экстракт плодов *Serenoa repens* в клинической практике при лечении СНМП/ДГПЖ.

### Благодарность

Публикация осуществлена при поддержке компании «Пьер Фабр» в соответствии с внутренней политикой и действующим законодательством РФ. «Пьер Фабр», ее работники либо представители не принимали участия в написании настоящей статьи, не несут ответственности за содержание статьи, а также за любые возможные относящиеся к данной статье договоренности либо финансовые соглашения с любыми третьими лицами. Мнение «Пьер Фабр» может отличаться от мнения автора и редакции.

### Литература

1. European Union herbal monograph on *Serenoa repens* (W. Bartram) Small, fructus. (Electronic resource). URL: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Herbal\\_-\\_Herbal\\_monograph/2016/01/WC500199750.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Herbal_-_Herbal_monograph/2016/01/WC500199750.pdf) (access date: 12.11.2019).
2. Cornu J.N., Cussenot O., Haab F., Lukacs B. A widespread population study of actual medical management of lower urinary tract symptoms related to benign prostatic hyperplasia across Europe and beyond official clinical guidelines. *Eur Urol*. 2010;58:450–456.
3. Tacklind J., MacDonald R., Rutks I. et al. *Serenoa repens* for benign prostatic hyperplasia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012; CD001423. (Electronic resource). URL: <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD001423.pub3> (access date: 12.11.2019).
4. Laekeman G., Vlietinck A. Assessment report on *Serenoa repens* (W. Bartram) small, fructus. European Medicines Agency Web site. (Electronic resource). URL: [www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Herbal\\_-\\_HMPC\\_assessment\\_report/2014/WC500179593.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Herbal_-_HMPC_assessment_report/2014/WC500179593.pdf) (access date: 12.11.2019).
5. Аль-Шукри С.Х., Амдий Р.Э. Диагностика инфравезикальной обструкции у больных аденомой предстательной железы. *Урология*. 2006;2:41–45. [Al-Shukri S. Kh., Amdiy R.E. Diagnosis of infravesical obstruction in patients with prostate adenoma. *Urology*. 2006;2:41–45 (in Russ.).]
6. Аль-Шукри С.Х., Кузьмин И.В., Амдий Р.Э. и др. Состояние микроциркуляции в стенке мочевого пузыря и клинические проявления гиперактивности мочевого пузыря у женщин. *Экспериментальная и клиническая урология*. 2010;2:52–55. [Al-Shukri S. Kh., Kuzmin I.V., Amdiy R.E. et al. The state of microcirculation in the bladder

7. wall and the clinical manifestations of bladder hyperactivity in women. *Experimental and clinical urology*. 2010;2:52–55 (in Russ.).
7. De la Taille A. Therapeutic Approach: The Importance of Controlling Prostatic Inflammation. *Eur Urol Suppl*. 2013;12:116–122.
8. Latil A., Pe' trissans M.T., Rouquet J. et al. Effects of hexanic extract of *Serenoa repens* (Permixon 160 mg) on inflammation biomarkers in the treatment of lower urinary tract symptoms related to benign prostatic hyperplasia. *Prostate*. 2015;75:1857–1867.
9. Sirab N., Robert G., Fasolo V. et al. Lipidosterolic extract of *Serenoa repens* modulates the expression of inflammation related-genes in benign prostatic hyperplasia epithelial and stromal cells. *Int J Mol Sci*. 2013;14:14301–14320.
10. Habib F.K., Wyllie M.G. Not all brands are created equal: a comparison of selected components of different brands of *Serenoa repens* extract. *Prostate Cancer Prostatic Dis*. 2004;7:195–200.
11. Chevalier G., Benard P., Cousse H., Bengone T. Distribution study of radioactivity in rats after oral administration of the lipido/sterolic extract of *Serenoa repens* (Permixon) supplemented with [1–14C]-lauric acid, [1–14C]-oleic acid or [4–14C]-beta-sitosterol. *Eur J Drug Metab Pharmacokinet*. 1997;22(1):73–83.
12. Scaglione F., Lucini V., Pannacci M. et al. Comparison of the potency of different brands of *Serenoa repens* extract on 5alpha-reductase types I and II in prostatic co-cultured epithelial and fibroblast cells. *Pharmacology*. 2008;82:270–275.
13. Scaglione F., Lucini V., Pannacci M. et al. Comparison of the potency of 10 different brands of *Serenoa repens* extracts. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2012;16:569–574.
14. Booker A., Sutura A., Krnjic A. A phytochemical comparison of saw palmetto products using gas chromatography and 1H nuclear magnetic resonance spectroscopy metabolomic profiling. *Journal of Pharmacy and Pharmacology*. 2014;66:811–822.
15. Boyle P., Robertson C., Lowe F., Roehrborn C. Updated meta-analysis of clinical trials of *Serenoa repens* extract in the treatment of symptomatic benign prostatic hyperplasia. *BJU Int*. 2004;93:751–756.
16. Novara G., Giannarini G., Alcaraz A. et al. Efficacy and Safety of Hexanic Lipidosterolic Extract of *Serenoa repens* (Permixon) in the Treatment of Lower Urinary Tract Symptoms Due to Benign Prostatic Hyperplasia: Systematic Review and Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. *Eur Urol Focus*. 2016;2(5):553–561.
17. Vela-Navarrete R., Alcaraz A., Rodriguez-Antolin A. et al. Efficacy and safety of a hexanic extract of *Serenoa repens* (Permixon®) for the treatment of lower urinary tract symptoms associated with benign prostatic hyperplasia (LUTS/BPH): systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials and observational studies. *BJU Int*. 2018;122(6):1049–1065.
18. Falahatkar S., Mokhtari G., Pourreza F. et al. Celecoxib for treatment of nocturia caused by benign prostatic hyperplasia: a prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Urology*. 2008;72(4):813–816.
19. Lee K.C., Rauscher F., Kaminesky J. et al. Novel immediate/sustained-release formulation of cetaminophen-ibuprofen combination (Paxerol®) for severe nocturia associated with overactive bladder: A multi-center, randomized, double blinded, placebo-controlled, 4-arm trial. *Neurourol Urodyn*. 2019;38(2):740–748.
20. Vela Navarrete R., Garcia Cardoso J.V., Barat A. et al. BPH and inflammation: pharmacological effects of Permixonon histological and molecular inflammatory markers. Results of a double blind pilot clinical assay. *Eur Urol*. 2003;44:549–555.
21. Gravas S., Samarinas M., Zacharouli K. et al. The effect of hexanic extract of *Serenoa repens* on prostatic inflammation: results from a randomized biopsy study. *World J Urol*. 2019;37(3):539–544.
22. Сивков А.В., Синюхин В.Н. Пермиксон: место препарата в патогенетической терапии ДГПЖ. *Экспериментальная и клиническая андрология*. 2017;4:50–62. [Sivkov A.V., Sinyukhin V.N. Permixon: the place of the drug in the pathogenetic therapy of BPH. *Experimental and Clinical Andrology*. 2017;4:50–62 (in Russ.).]
23. Carraro J.C., Raynaud J.P., Koch G. et al. Comparison of phytotherapy (Permixon) with finasteride in the treatment of benign prostate hyperplasia: a randomized international study of 1,098 patients. *Prostate*. 1996;29:231–240.
24. Debruyne F., Koch G., Boyle P. et al. Comparison of a phytotherapeutic agent (Permixon) with an alpha-blocker (tamsulosin) in the treatment of benign prostatic hyperplasia: a 1-year randomized international study. *Eur Urol*. 2002;41:497–506.
25. Glemain P., Coulange C., Billebaud T. et al. Tamsulosin with or without *Serenoa repens* in benign prostatic hyperplasia: the OCOS trial. *Prog Urol*. 2002;12:395–403.
26. Ryu Y.W., Lim S.W., Kim J.H. et al. Comparison of tamsulosin plus *Serenoa repens* with tamsulosin in the treatment of benign prostatic hyperplasia in Korean men: 1-year randomized open label study. *Urol Int*. 2015;94:187–193.

# Инфекции мочевыводящих путей. Современная тактика врача-уролога

Д.м.н. А.В. Зайцев, А.А. Ширяев, Ю.А. Ким, Н.А. Сазонова, Е.А. Прилепская,  
К.м.н. А.О. Васильев, академик РАН Д.Ю. Пушкарь

ФГБОУ ВО МГМСУ им. А.И. Евдокимова Минздрава России, Москва

## РЕЗЮМЕ

Инфекции мочевых путей (ИМП) на протяжении долгого периода времени относятся к числу наиболее широко распространенных заболеваний. Высокие показатели рецидивов и повышение устойчивости к противомикробным препаратам среди уропатогенов способствуют значительному увеличению экономического бремени этих инфекций. ИМП являются значительной причиной заболеваемости у детей, пожилых мужчин и женщин всех возрастов. К наиболее частым осложнениям ИМП относят частые рецидивы, пиелонефрит, заболевания почек у детей, преждевременные роды. Исследователи отмечают возрастающее количество мутаций в геномах бактерий, вызывающих инфекционные заболевания, что приводит к образованию все более агрессивных форм возбудителей. Наряду с этим селекция резистентных штаммов ставит на первый план рациональное применение антибактериальных препаратов и поиск альтернативных методов терапии. Темпы синтеза новых антибактериальных и противомикробных средств значительно уступают темпам развития антибиотикорезистентности. Адекватное и рациональное назначение препаратов в современной клинической практике является сложной задачей, и от специалистов требуются соблюдение основных принципов и рекомендаций диагностики ИМП и четкое следование принятым алгоритмам лечения. Все это в совокупности позволит значительно снизить рост резистентности уропатогенов.

**Ключевые слова:** инфекции мочевых путей, антибактериальная резистентность, лечение, рациональная фармакотерапия.

**Для цитирования:** Зайцев А.В., Ширяев А.А., Ким Ю.А. и др. Инфекции мочевыводящих путей. Современная тактика врача-уролога. РМЖ. 2019;11:21–26.

## ABSTRACT

Urinary tract infections: current management strategy

A.V. Zaytsev, A.A. Shiryaev, Yu.A. Kim, N.A. Sazonova, E.A. Prilepskaya, A.O. Vasil'ev, D.Yu. Pushkar'

Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry

Urinary tract infections (UTIs) are among the most common disorders. High recurrence rate and antimicrobial resistance in urinary tract pathogens significantly increase economic burden of these infections. UTIs are an important cause of morbidity in children, elderly men, and women of all ages. Frequent recurrences, pyelonephritis, kidney disorders in children, and preterm birth are the most common complications. Increasing number of mutations in bacterial genome results in the generation of more aggressive strains. Considering the selection of resistant strains, rational use of antimicrobial drugs and searching for alternative therapy are of primary importance. The rate of the synthesis of novel antibacterial and antimicrobial agents is much less than the rate of the development of antimicrobial resistance. Adequate and rational drug prescription is a challenge in current clinical practice. Physicians should follow basic principles and recommendations on UTI diagnosis and treatment algorithms. These measures will significantly reduce the growth of antimicrobial resistance in urinary tract pathogens.

**Keywords:** urinary tract infections, antimicrobial resistance, treatment, rational pharmacotherapy.

**For citation:** Zaytsev A.V., Shiryaev A.A., Kim Yu.A. et al. Urinary tract infections: current management strategy. RMJ. 2019;11:21–26.

## ВВЕДЕНИЕ

Инфекция мочевыводящих путей (ИМП) — термин, используемый для описания бактериальной инфекции органов мочевыделительной системы. Наиболее распространенным агентом ИМП является *E. coli* (85% внебольничных и 50% нозокомиальных случаев ИМП), реже встречаются *Proteus spp.*, *Klebsiella spp.*, *Enterococcus faecalis*, *Staphylococcus saprophyticus*. Также ИМП могут вызвать *Chlamydia trachomatis*, *Mycoplasma hominis*, *S. aureus*, *S. epidermidis*, *S. saprophyticus*, *Haemophilus influenzae*, *Candida albicans* [1].

ИМП распространяются по организму:

- ♦ уретральным (восходящим) путем;
- ♦ нисходящим путем;
- ♦ гематогенным или лимфогенным путем;
- ♦ непосредственно из очагов инфекции, расположенных рядом с органами мочеполовой системы.

К основным факторам риска ИМП относят:

- незащищенный половой акт;
- операции или инвазивные диагностические процедуры;
- сахарный диабет;
- пожилой возраст;
- использование диафрагмы, шейного колпачка, спермицидных гелей.

В условиях стационара чаще всего инфицирование происходит при использовании мочевых катетеров [2].

Традиционно клинически выделяют осложненную и неосложненную ИМП (табл. 1).

Проблема ИМП в урологии всегда была крайне актуальной и остается в поле зрения специалистов во всем мире. В эру возрастающей микробной резистентности адекватное и рациональное назначение антимикробных препаратов приобретает особое значение для излечения урологическо-



**Таблица 1.** Классификация инфекций мочевых путей (адаптировано из рекомендаций Европейской ассоциации урологов) [3]

Классификация ИМП	
Неосложненная ИМП	Эпизод острой, спорадической или рецидивирующей инфекции нижних (неосложненный цистит) и/или верхних (неосложненный пиелонефрит) мочевыводящих путей у небеременных женщин пременопаузального возраста при отсутствии анатомических и функциональных изменений в мочевой системе или сопутствующих заболеваний
Осложненная ИМП	Все случаи ИМП, которые не относятся к неосложненным. Пациенты с повышенным риском наличия осложняющих факторов: все мужчины, беременные женщины, пациенты с анатомическими и функциональными изменениями мочевыводящих путей, постоянными катетерами, заболеваниями почек и/или другими сопутствующими иммунодефицитными заболеваниями, например сахарным диабетом
Рецидивирующая ИМП	Рецидивы неосложненной и/или осложненной ИМП с частотой эпизодов не менее 3 в год или 2 в течение 6 мес.
Катетер-ассоциированная ИМП	Катетер-ассоциированная ИМП — инфекция, появившаяся у пациентов с катетером в настоящее время или перенесших катетеризацию в течение последних 48 ч
Уросепсис	Системный жизнеугрожающий ответ организма на наличие инфекции в мочевыводящих путях и/или мужских половых органах. Сопровождается проявлениями системного воспаления, наличием симптомов органной дисфункции и гипотонии, ассоциированными с тканевой гипоксией

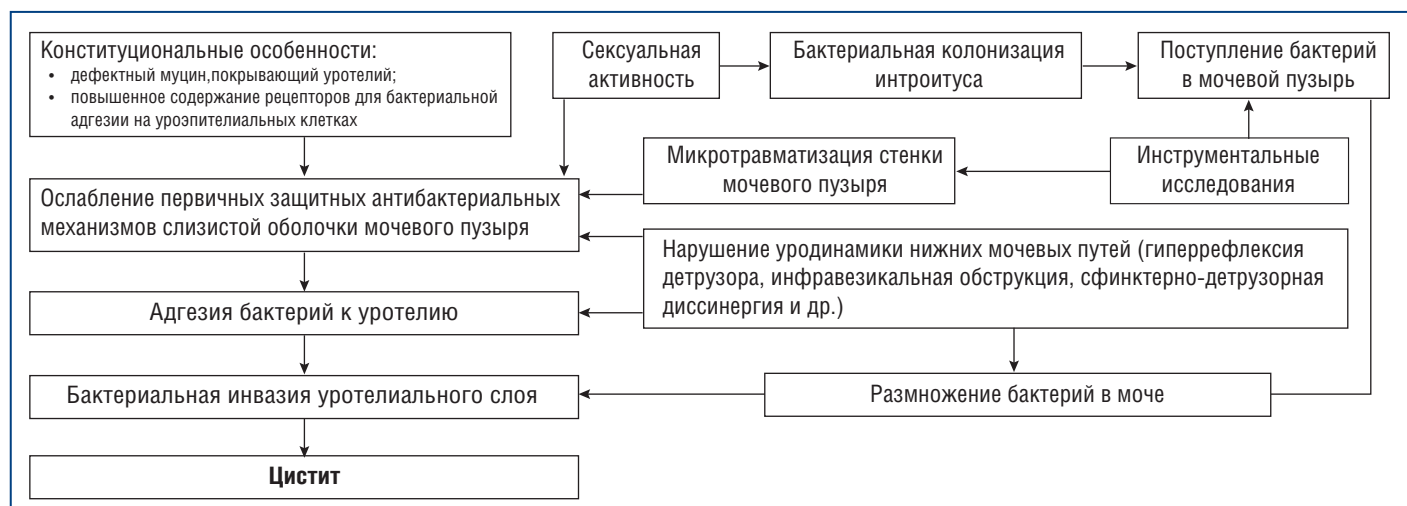
ными катетерами. В среднем приобретенная в стационаре ИМП увеличивает продолжительность пребывания пациента на 1 койко-день, что приводит к почти миллиону дополнительных дней в больнице. Более 100 000 госпитализаций в год связаны с инфекциями мочевыводящих путей [5]. Неосложненный цистит, в частности, является наиболее распространенной амбулаторной инфекцией, в то время как пиелонефрит — причина большинства госпитализаций.

### Эпидемиология

ИМП хотя бы раз в жизни наблюдаются более чем у половины всех женщин [6]. В возрасте до 24 лет более чем у 30% женщин отмечается эпизод заболеваемости ИМП [7]. Неосложненные ИМП чаще всего встречаются в возрасте от 20 до 50 лет. Эти инфекции также довольно часто поражают пожилых пациентов и примечательно, что они зачастую не вызывают клинических симптомов [8]. ИМП являются вторым наиболее распространенным типом инфекции среди пожилого населения, на его долю приходится почти 25% всех инфекций среди пожилых людей [7]. 50% пожилых женщин страдают от бессимптомной бактериурии. Во многих случаях одним из факторов является катетеризация мочевого пузыря. 38% пациентов нуждаются в постоянной катетеризации мочевого пузыря, что является причиной увеличения частоты ИМП у пожилых людей [9]. Детское население также страдает от ИМП. Бактериурия присутствует у 2,7% мальчиков и 0,7% девочек. Исследование, проведенное М. Nuutinen и М. Uhari, показало, что 35% мальчиков и 32% девочек, у которых был первый эпизод ИМП до 1 года, заболели рецидивирующими ИМП в течение следующих 3 лет [10]. Другими факторами риска у детей являются госпитализация и катетеризация. У детей в возрасте от 1 года до 5 лет частота бактериурии увеличивается на 4,5%.

Заболеваемость циститом у женщин выше, прежде всего из-за близости отверстия уретры к влагалищу и перианальной области (рис. 1). Факторы риска развития ИМП у женщин включают фекальное загрязнение, малое потребление жидкости, использование спермицидов, частую смену полового партнера, беременность, менопаузу, низкий pH мочи, сухость слизистой оболочки влагалища, нейрогенный мочевой пузырь, болезни почек, урологические анатомические аномалии, иммуносупрессию, госпитализацию и последующую

го пациента. Затраты на диагностику и терапию бактериальных ИМП являются основным фактором, влияющим на расходы в сфере здравоохранения сегодня. Общее экономическое бремя складывается из затрат на амбулаторное и стационарное лечение [2, 4]. Мочевой тракт является наиболее частым местом локализации внутрибольничной инфекции, около 40% внутрибольничных инфекций, зарегистрированных в больницах неотложной помощи, относятся к инфекциям мочевыводящих путей. Подавляющее большинство внутрибольничных инфекций связано с постоян-



**Рис. 1.** Патогенез цистита у женщин [3]

катетеризацию, нефролитиаз и сахарный диабет [6]. ИМП встречаются у мужчин реже, чем у женщин, вследствие анатомических особенностей мужской уретры. Частота ИМП становится одинаковой у мужчин и женщин в возрасте около 65 лет с учетом увеличения доли мужчин с доброкачественной гиперплазией предстательной железы [11]. Приблизительно 1/5 часть мужчин в возрасте старше 70 лет перенесла ИМП. Другими факторами риска для мужчин являются урологические нарушения, нейрогенный мочевого пузыря, госпитализация и дальнейшая катетеризация, иммуносупрессия [6]. Состояния с подавленным иммунитетом у мужчин и женщин включают возраст, диабет, рассеянный склероз, ВИЧ и другие хронические заболевания, которые могут нарушать иммунную систему. Среди пациентов с диабетом риск ИМП выше у женщин, чем у мужчин. Пациенты, страдающие диабетом, как правило, имеют в 2–4 раза большую частоту бактериурии, что приводит к более высокой частоте возникновения пиелонефрита.

## ВЕДЕНИЕ ПАЦИЕНТОВ

Диагнозы острого пиелонефрита, цистита и бессимптомной бактериурии ставятся по наличию бактерий в моче, обычно на основе чистого образца средней порции мочи. Необходимо не менее  $10^5$  КОЕ/мл уропатогенов для диагностики острого пиелонефрита и бессимптомной бактериурии и  $10^3$  КОЕ/мл для диагностики цистита. До 1/3 случаев цистита было бы пропущено, если бы критерий диагностики был таким же, как и для инфекций верхних мочевых путей. Помимо бактерий вирусы и грибки являются другими инфекционными агентами, которые колонизируют мочевые пути. ИМП принято классифицировать следующим образом: неосложненная ИМП — эпизод острой, рецидивирующей инфекции нижних и/или верхних мочевыводящих путей у небеременных женщин репродуктивного возраста без анатомических и функциональных патологий мочевыводящей системы; осложненные ИМП — все случаи ИМП, которые не относятся к неосложненным. Пациентами с осложненными ИМП являются все мужчины и беременные женщины с патологическими анатомическими и физиологическими изменениями, пациенты с постоянными катетерами и/или сопутствующими иммунодефицитными заболеваниями, таким как сахарный диабет.

При неосложненном цистите у женщин рекомендуется применять такие препараты, как фосфомицин (по 3 г однократно на ночь), фуразидин (противопоказан при беременности, грудном вскармливании), цефиксим, цефтибутен, нитрофурантоин.

При лечении острого цистита у беременных рекомендовано назначать короткие курсы антибактериальных препаратов, разрешенными препаратами являются фосфомицин (по 3 г внутрь однократно, на ночь), цефтибутен и цефиксим (по 400 мг 1 р./сут в течение недели), нитрофурантоин (100 мг 2 р./сут 7 дней).

**Катетер-ассоциированная ИМП** — инфекция, появившаяся у пациентов с постоянным уретральным катетером в течение последних 48 ч. Уросепсис — это патологическое системное жизнеугрожающее состояние при наличии инфекции в мочевыводящих путях и/или мужских половых органах. Часто сопровождается гипотонией и органной дисфункцией, тканевой гипоксией. Острые

инфекции обычно связаны с одним патогеном, хронические инфекции обычно бывают полимикробными. Асимптоматическая (бессимптомная) бактериурия у взрослых определяется наличием бактерий в моче у людей без каких-либо клинико-лабораторных признаков инфекционно-воспалительных урологических заболеваний, встречается часто и относится к комменсальной колонизации. Бессимптомная бактериурия (ББ) может предотвращать суперинфекцию вирулентными уропатогенами, поэтому лечение ББ следует проводить только в случае доказанной пользы для пациента, в целях того, чтобы избежать риска селекции устойчивости и эрадикации потенциально протективных штаммов микроорганизмов. ББ наблюдается не более чем у 5% здоровых женщин пременопаузального возраста, у пожилых женщин и мужчин этот показатель возрастает до 20%. ББ отмечается не более чем у 27% пациентов с сахарным диабетом, примерно у 10% беременных женщин, примерно у половины людей старческого возраста, проживающих в интернатах, и почти у 90% пациентов с заболеваниями спинного мозга. ББ у мужчин до 50 лет встречается крайне редко, но при ее выявлении необходимо исключить хронического бактериального простатита. Бессимптомная бактериурия диагностируется наличием двух последовательных положительных бактериологических анализов мочи из средней порции с интервалом 24 ч. У мужчин достаточно однократного положительного анализа мочи. Важным фактором является выявление одного и того же штамма возбудителя в клинически значимом титре микроорганизмов — более  $10^5$  КОЕ/мл. Обнаружение роста микроорганизмов в титре  $10^2$  КОЕ/мл в первичном анализе мочи, полученной при катетеризации мочевого пузыря, необходимо считать репрезентативным для подтверждения бактериурии как у мужчин, так и у женщин. Диагностический поиск должен включать определение остаточной мочи в мочевом пузыре. Цистоскопия и/или методы визуализации верхних мочевыводящих путей у пациентов без заболеваний в анамнезе необязательны. При наличии в моче уреазопродуцирующих бактерий (например, *Proteus mirabilis*) необходимо исключить формирование камней в мочевыводящих путях. У мужчин следует провести пальцевое ректальное исследование для исключения заболеваний предстательной железы.

**Рецидивирующая ИМП** — рецидивы неосложненной и/или осложненной ИМП с частотой эпизодов не менее трех в год или двух в течение 6 мес. Диагноз РИМП должен быть подтвержден результатами бактериологического исследования мочи. Расширенное обследование, включающее цистоскопию, лучевые методы диагностики и другие методы, в рутинной практике не рекомендуется, поскольку имеет низкую диагностическую ценность. Тем не менее такое обследование должно проводиться немедленно в нетипичных случаях, при подозрении на мочекаменную болезнь или обструкцию мочевыводящих путей.

Риск рецидивирования ИМП у женщин повышен в двух возрастных периодах — пременопаузальном и постменопаузальном. Секреторный статус определяется системой группы крови АВ0, антигены, присутствующие в крови, также будут найдены в других биологических жидкостях, например в слюне. В постменопаузальном периоде у женщин среди прочих факторов обращают внимание на расстройства мочеиспускания и пролапс гениталий.

Возрастные факторы риска рецидивирующей ИМП у женщин [3]:

У молодых женщин и женщин пременопаузального возраста:

- ♦ половой контакт;
- ♦ применение спермицидов;
- ♦ новый половой партнер;
- ♦ ИМП у матери;
- ♦ наличие ИМП в детском возрасте;
- ♦ секреторный статус.

У женщин в постменопаузальном периоде:

- ♦ эпизоды ИМП перед наступлением менопаузы;
- ♦ недержание мочи;
- ♦ атрофический вагинит вследствие эстрогенодефицита;
- ♦ цистоцеле;
- ♦ наличие остаточной мочи;
- ♦ секреторный статус;
- ♦ катетеризация мочевого пузыря и нарушение функции нижних мочевыводящих путей у пожилых женщин.

К неантимикробной профилактике относят гормональную профилактику (в постменопаузальном периоде женщинам рекомендуется интравагинальное применение эстрогенов в виде крема или свечей), иммуноактивную профилактику, влагалищную вакцину, профилактику пробиотиками (*Lactobacillus spp.*), растительные уросептики (клюквенный сок или экстракт ягод клюквы), внутрипузырное введение гиалуроновой кислоты и хондроитинсульфата, бактериофаготерапию РИМП. Лекарственные препараты назначаются пациентам с РИМП только после определения чувствительности возбудителя к данному препарату.

Решение о назначении антибактериальной терапии (АБТ) должно приниматься после детального обсуждения и неэффективности поведенческой терапии и мер неантимикробной профилактики. Препаратами выбора являются:

нитрофурантоин в дозировке не более 100 мг однократно в сутки, фосфомицина трометамол по 3 г каждые 10 дней, на ночь. При беременности можно использовать следующие препараты: цефалексин (125 мг или 250 мг), цефаклор (250 мг 1 р./сут).

**Острый бактериальный пиелонефрит** — острое инфекционное заболевание, характеризующееся острым началом с лихорадкой, болевым синдромом в поясничной области и напряжением мышц наряду с изменением клинико-лабораторных показателей (лейкоцитурия, бактериурия). Эти симптомы могут сопровождаться частым и болезненным мочеиспусканием. Пациенты, которые не соответствуют абсолютным показаниям для госпитализации, успешно лечатся примерно в 90% случаев в соответствии с амбулаторными пероральными схемами. Комплекс диагностических манипуляций при пиелонефрите представлен в таблице 2.

Эмпирическая терапия состоит из перорального приема фторхинолонов (например, левофлоксацина, цiproфлоксацина, цефтибутена), при эмпирическом назначении препарата предварительно необходимо парентеральное введение антибиотика с пролонгированным действием, например цефтриаксона. Пациенты, нуждающиеся в госпитализации, должны получать цефтриаксон внутривенно или аминогликозиды отдельно (или в сочетании с цефалоспорином или ампициллином расширенного спектра). Пероральное лечение может быть начато после снижения температуры и клинического улучшения у пациента, когда он будет способен переносить пероральные препараты и гидратацию [12]. Продолжительность терапии может различаться. При остром неосложненном пиелонефрите продолжительность терапии составляет от 7 до 14 дней. Лечение бета-лактамами обычно проводят в течение 10–14 дней, фторхинолонами — 7–10 дней. При осложненном пиелонефрите может потребоваться более длительный курс лечения, особенно если у пациента осла-

**Таблица 2.** Диагностика острого пиелонефрита (адаптировано из [3])

Критерии диагностики	Комментарии
<b>1. Рекомендована оценка клинических данных</b>	
1.1. Лихорадка (>38 °C), озноб 1.2. Боль в поясничной области 1.3. Тошнота, рвота 1.4. Напряжение мышц в крестцовом отделе 1.5. Типичные симптомы цистита	Беременные женщины с острым пиелонефритом нуждаются в особом внимании, поскольку воспалительный процесс влияет на плод и может приводить к преждевременным родам!
<b>2. Рекомендована дифференциальная диагностика</b> Жизненно важно быстро провести дифференциальную диагностику между неосложненным и осложненным (обструктивным) пиелонефритом в целях предупреждения возможного развития уросепсиса	
<b>3. Рекомендована лабораторная и инструментальная диагностика</b>	
3.1. Анализ мочи	Проводится определение содержания в моче лейкоцитов, эритроцитов и нитритов. Бактериологическое исследование мочи с определением чувствительности микрофлоры к антибиотикам у пациентов с пиелонефритом является обязательным во всех случаях
3.2. УЗИ	Ультразвуковое исследование (УЗИ) верхних мочевыводящих путей позволяет исключить их обструкцию и наличие конкрементов
3.3. Дополнительные исследования (КТ, DMSA, МРТ)	Дополнительные исследования, такие как компьютерная томография (КТ), экскреторная урография или динамическая нефросцинтиграфия (DMSA), должны выполняться пациентам с сохраняющейся лихорадкой после 72 ч лечения. Для выявления осложняющих факторов у беременных женщин рекомендуется УЗИ или магнитно-резонансная томография



блен иммунитет. Как правило, этим пациентам требуется от 14 до 21 дня терапии или больше в зависимости от клинического течения заболевания.

## РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ПРОФИЛАКТИКЕ

Пациенткам с часто рецидивирующими ИМП (более 2 обострений в течение 6 мес. и более 3 обострений в течение 1 года) назначают профилактическое лечение.

Общие рекомендации по профилактике и терапии инфекций мочевыводящих путей [3]:

### Изменение образа жизни

- ♦ строгое соблюдение правил гигиены;
- ♦ употребление большого количества жидкости;
- ♦ правильный суточный ритм мочеиспусканий, принудительное мочеиспускание после полового акта.

### Методы неантимикробной профилактики

♦ гормональная профилактика (в постменопаузальном периоде женщинам рекомендуется интравагинальное применение эстрогенов в виде крема или свечей);

♦ иммуноактивная профилактика;

♦ профилактика пробиотиками (*Lactobacillus spp.*) (интравагинальные аппликации препаратов лактобактерий 1–2 р./нед.);

♦ растительные препараты (клюквенный сок или экстракт ягод клюквы с витамином С), клюквы плодов сухой экстракт в мальтодекстрине) — 1 таб. в день перед сном после опорожнения мочевого пузыря в течение 15 дней каждого месяца в течение 3 мес.; растительный препарат золототысячника трава + любистока лекарственного корня + розмарина обыкновенного листа — возможно длительное применение по 2 таб. или 50 кап. 3 р/сут от 1 до 3 мес. Препарат также можно применять у беременных при НИМП;

♦ эндовезикальные инстилляции гиалуроновой кислоты и хондроитинсульфата;

♦ бактериофаготерапия РИМП (стафилококковый, протейный, стрептококковый, синегнойный, клебсиеллезный, колибациллярный бактериофаги и комбинированные). Препараты назначают пациентам с РИМП строго после определения чувствительности возбудителя к данному препарату.

### Антимикробная профилактика

♦ пациентам с рецидивами ИМП, связанными с половым актом, рекомендован прием препарата после коитуса. При таком режиме профилактики уменьшается доза препарата, частота развития нежелательных реакций, селекция резистентных штаммов;

♦ решение о назначении АБТ должно приниматься после детального обсуждения с врачом при неэффективности поведенческой терапии и мер неантимикробной профилактики.

Темпы синтеза новых антибактериальных и противомикробных средств значительно уступают темпам развития антибиотикорезистентности. Профилактика рецидивирующих ИМП зачастую бывает неэффективной или даже опасной, приводит к еще большему росту устойчивых штаммов бактерий и возникновению побочных реакций. К альтернативным способам терапии инфекционных заболеваний органов мочевыделительной системы по праву могут быть отнесены вирулентные бактериальные вирусы (бактериофаги). Обзор публикаций последних лет свидетельствует о значительном увеличении интереса к фаготерапии инфекций органов мочевыделительной си-



При цистите, пиелонефрите, МКБ

Растительный лекарственный препарат

# Канефрон® Н



Рег. уд. П N014244/02 от 29.12.2011



Природа. Наука. Здоровье.

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

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

- ☛ Способствует уменьшению болей и резей при мочеиспускании
- ☛ Уменьшает количество повторных обострений
- ☛ Повышает эффективность антибактериальной терапии



стемы. Применение методики фаготипирования позволит использовать бактериофаги в качестве терапии рецидивирующих ИМП, а также у больных, находящихся на стационарном лечении, подвергшихся воздействию агрессивной нозокомиальной флоры. Бактериофаги безопасны для больных, нуждающихся в профилактике ИМП. Видоспецифичное действие фагов обеспечивает стабильность кишечной флоры.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проблема ИМП в урологии всегда являлась крайне актуальной и до сих пор остается в поле зрения специалистов во всем мире. В настоящее время в связи со все более и более возрастающей резистентностью к антибактериальным препаратам адекватное и рациональное их применение приобретает особенно большое значение как для лечения и улучшения качества жизни урологического пациента, так и для здоровья популяции в целом. Однако на данный момент в современной клинической практике это является сложной задачей, и от специалистов требуется как соблюдение основных принципов и рекомендаций в диагностике ИМП, так и четкое следо-

вание принятым алгоритмам лечения. Все это в совокупности позволит значительно снизить рост резистентности уропатогенов.

Работа выполнена при поддержке РФФИ, соглашение № 19-15-00379.

## Литература

1. Santajit S., Indrawattana N. Mechanisms of Antimicrobial Resistance in ESKAPE Pathogens. *BioMed Res Intern.* 2016;2:1–8.
2. Gould C.V., Umscheid C.A., Agarwal R.K. et al. Infect Control Hosp Epidemiol. Guideline for prevention of catheter-associated urinary tract infections. *Heart Lung.* 2011;31(4):319–326. DOI: 10.1016/j.hrtlng.2011.08.001.
3. Зайцев А.В., Перепанова Т.С., Гвоздев М.Ю. и др. Инфекции мочевыводящих путей. М.: АБВ-пресс; 2017. [Zaitsev A.V., Perepanova T.S., Gvozdev M. Yu. et al. *Urinary Infections.* М.: АВВ-press; 2017 (in Russ.).]
4. Foxman B. Urinary tract infection syndromes: occurrence, recurrence, bacteriology, risk factors, and disease burden. *Infect Dis Clin North Am.* 2014;28:1–13.
5. Flores-Mireles A.L., Walker J.N., Caparon M. et al. Urinary tract infections: epidemiology, mechanisms of infection and treatment options. *Nat Rev Microbiol.* 2015;13(5):269–284.
6. Hooton T.M. Clinical practice. Uncomplicated urinary tract infection. *N Engl J Med.* 2012;366:1028–1037.
7. Rowe T.A., Juthani-Mehta M. Urinary tract infection in older adults. *Aging health.* 2013;9(5). DOI: 10.2217/ah.13.38.
8. Wu Y.R., Rego L.L., Christie A.L. et al. Recurrent Urinary Tract Infections Due to Bacterial Persistence or Reinfection in Women—Does This Factor Impact Upper Tract Imaging Findings. *J Urol.* 2016;196:422–428.

Полный список литературы Вы можете найти на сайте <http://www.rmj.ru>

# XX-тестикулярная форма нарушения формирования пола: редкая форма мужского бесплодия. Клиническое наблюдение

К.м.н. Я.В. Прокопьев<sup>1</sup>, к.м.н. Е.Ю. Антропова<sup>1</sup>, д.м.н. М.И. Мазитова<sup>1</sup>, к.м.н. И.В. Ключаров<sup>2</sup>

<sup>1</sup>КГМА — филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, Казань

<sup>2</sup>ФГАОУ ВО КФУ, Казань

## РЕЗЮМЕ

В России частота бесплодных браков в различных регионах колеблется от 8% до 17,2%. Значительная часть нарушений формирования пола и полового развития, тяжелые формы нарушения репродукции, идиопатическое бесплодие мужчин и женщин, привычное невынашивание беременности обусловлены именно генетическими факторами. Нарушение формирования пола — это состояние, связанное с клинико-биохимическим проявлением несоответствия между генетическим, гонадным и фенотипическим полом ребенка. В статье представлено клиническое наблюдение, демонстрирующее данную патологию. Целью демонстрации ниже представленного клинического случая является указание на важность кариотипирования при лечении идиопатического бесплодия у мужчин.

Генетическое консультирование является одним из приоритетных методов в репродуктивной медицине. Оно особенно актуально при идиопатическом мужском бесплодии, т. к. его результаты могут помочь в установлении диагноза, определить прогноз и своевременно назначить адекватное лечение. Практика показывает, что без кариотипирования мужчины с идиопатическим бесплодием могут длительно и безрезультатно обследоваться, получать нежелательные инвазивные процедуры и неадекватную терапию.

**Ключевые слова:** идиопатическое мужское бесплодие, нарушение формирования пола, генетическое исследование.

**Для цитирования:** Прокопьев Я.В., Антропова Е.Ю., Мазитова М.И., Ключаров И.В. XX-тестикулярная форма нарушения формирования пола: редкая форма мужского бесплодия. Клиническое наблюдение. *PMЖ.* 2019;11:26–28.

## ABSTRACT

**XX testicular disorder of sex development: rare variant of male infertility (case history)**Ya.V. Prokop'ev<sup>1</sup>, E.Yu. Antropova<sup>1</sup>, M.I. Mazitova<sup>1</sup>, I.V. Klyucharov<sup>2</sup><sup>1</sup>Kazan State Medical Academy — Branch of the Russian Medical Academy of Continuous Vocational Education<sup>2</sup>Kazan Federal University

*In various regions of Russia, 8% to 17.2% of couples are infertile. Most disorders of sex development and abnormal sexual development, severe reproductive disorders, idiopathic male and female infertility, and recurrent miscarriage result from genetic factors. Disorders of sex development are characterized by clinical biochemical manifestations of the discrepancy between genetic, gonadal, and phenotypic sex. The paper addresses case history which describes this disorder to emphasize the importance of karyotyping when managing idiopathic male infertility.*

*Genetic consulting is one of the prior methods in the reproductive medicine. It is of special importance in idiopathic male infertility since its results may help verify the diagnosis, determine the prognosis, and prescribe early adequate treatment. Daily practice demonstrates that in the lack of karyotyping men having idiopathic male infertility generally undergo numerous unsuccessful examinations and receive unnecessary invasive procedures and inadequate treatment.*

**Keywords:** idiopathic male infertility, disorders of sex development, genetic testing.

**For citation:** Prokop'ev Ya.V., Antropova E.Yu., Mazitova M.I., Klyucharov I.V. XX testicular disorder of sex development: rare variant of male infertility (case history). *RMJ*. 2019;11:26–28.

## ВВЕДЕНИЕ

По некоторым данным, зачатие в течение 1 года не происходит у 15% сексуально активных пар репродуктивного возраста, не прибегающих к контрацепции [1]. В России частота бесплодных браков в различных регионах колеблется от 8% до 17,2% [2–4]. Бесплодие — это заболевание, характеризующееся невозможностью достичь беременности после 12 мес. регулярной половой жизни без контрацепции вследствие нарушения индивидуальной либо совместной с партнером способности субъекта к репродукции [5]. Аномалии формирования пола занимают третье место в структуре пороков развития у человека. Генетические исследования последних лет свидетельствуют о том, что значительная часть нарушений формирования пола и полового развития, тяжелые формы нарушения репродукции, идиопатическое бесплодие мужчин и женщин, привычное невынашивание беременности обусловлены именно генетическими факторами [6]. Данная тема заслуживает пристального внимания смежных специалистов, таких как эндокринологи, урологи, андрологи, гинекологи, генетики, психиатры.

Во время процесса оплодотворения происходит хромосомная детерминация, при этом Y-хромосома обеспечивает последующее генетическое развитие мужского пола. В дистальной части короткого плеча Y-хромосомы располагается SRY (Sex-determining Region Y — Y-сцепленный ген), контролирующей дифференцировку тестикул и детерминирующей мужской пол [7]. Большая часть генов длинного плеча Y-хромосомы человека вовлечена в контроль созревания мужских половых клеток и отвечает за сперматогенез и формирование мужского бесплодия. Этот участок называется AZF (Azoospermia Factor, «фактор азооспермии») [8].

Закладка яичек у человеческого эмбриона происходит на 28–30-е сут эмбриогенеза в виде парных утолщений цитомического эпителия на медиовентральной поверхности первичных почек, или мезонефросов. До 8-й нед. внутриутробного развития найти различия в мужских и женских половых органах невозможно. Критический период развития эмбриона с этой точки зрения — это 45–50-й день (8-я нед.), именно на этом сроке происходит половая дифференцировка [9].

Нарушение формирования пола (НФП) связано с клинико-биохимическим несоответствием между генетическим, гонадным и фенотипическим полом ребенка [10]. Частота

XX-инверсии пола, или синдрома XX-мужчин, XX-тестикулярной формы нарушения формирования пола (синдром де ля Шапелля) составляет 1 на 20 тыс. мужчин [11, 12]. В 85–90% случаев эта патология обусловлена наличием гена SRY. Причиной развития синдрома может быть скрытый мозаицизм по Y- или по SRY+ X-хромосоме, в т. ч. в гонадах [13]. Большая часть генов длинного плеча Y-хромосомы вовлечена в контроль созревания мужских половых клеток. Вследствие отсутствия генов локуса AZF (отвечающих за дифференцировку мужских половых клеток), наличия XX-сцепленных генов у XX-мужчин диагностируются азооспермия и бесплодие [14, 15].

Целью демонстрации нижепредставленного клинического случая является указание на важность кариотипирования при лечении идиопатического бесплодия у мужчин.

## КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

На прием к гинекологу обратилась супружеская пара репродуктивного возраста с жалобой на отсутствие беременности в течение 3 лет регулярной половой жизни (2–3 раза в неделю). В результате обследования были выявлены нарушения со стороны партнера, который был направлен на консультацию к урологу-андрологу.

При клиническом обследовании было выявлено: пациент мужского пола, 1993 г. р. Рост — 170 см, вес — 75 кг, индекс массы тела — 25,95 кг/м<sup>2</sup>. Телосложение гиперстеническое (широкие бедра и грудная клетка, короткие ноги, руки и шея, мощные кости), подкожно-жировая ткань чрезмерно развита в области талии, бедер, груди. Волосистой покров на лице, торсе отсутствует. Наружные половые органы развиты правильно, по мужскому типу, степень маскулинизации — 12 баллов. При осмотре половой член нормальных размеров, яички плотной консистенции, пальпируются в мошонке, размером 1,0 x 0,5 см, безболезненны при пальпации (рис. 1).

После клинического обследования пациенту проведен анализ гормонального фона для исследования функций репродуктивной системы (табл. 1).

Из результатов проведенных исследований обращает на себя внимание низкий уровень общего тестостерона и высокий уровень ФСГ и ЛГ, по данным же, полученным в результате анализа спермограммы, — отсутствие сперматозоидов в эякуляте, в т. ч. после центрифугирования.



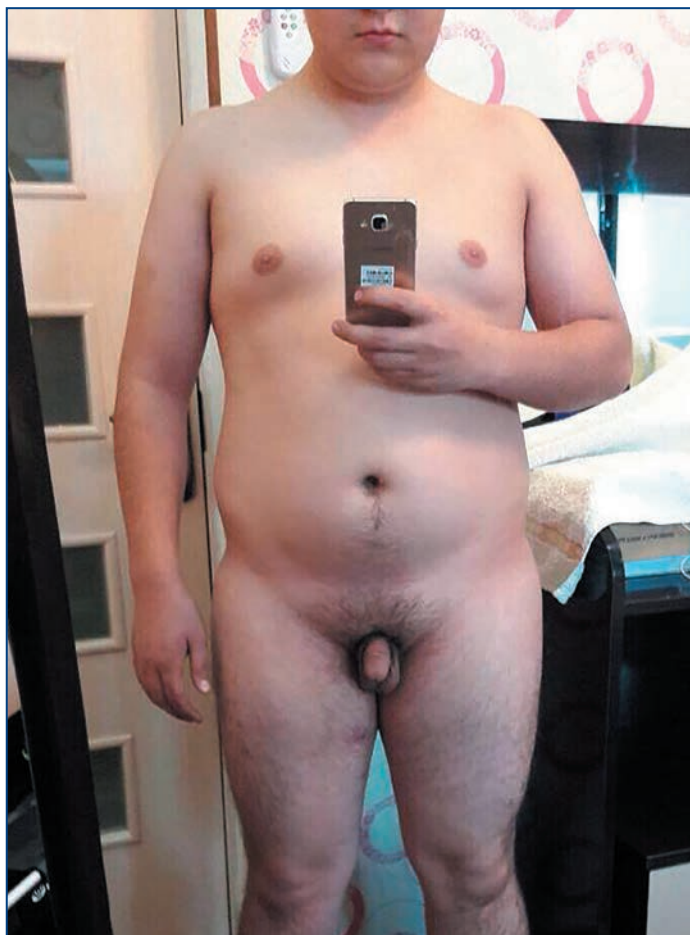


Рис. 1. Пациент А.

Таблица 1. Результаты гормонального исследования пациента А.

Показатель	Результат	Референтные значения
Тестостерон общий, нмоль/л	5,30	6,07–27,10
Тестостерон свободный, пг/мл	11,39	4,25–30,40
Фолликулостимулирующий гормон (ФСГ), мМЕ/мл	30,70	1,27–19,26
Лютеинизирующий гормон (ЛГ), мМЕ/мл	17,60	1,24–8,62
Пролактин, мМЕ/л	213,00	55,90–278,40

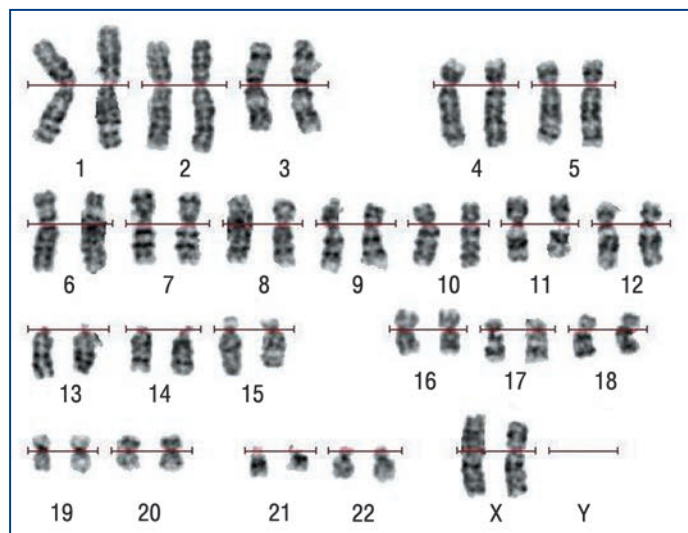


Рис. 2. Кариотипирование пациента А.

Пациенту проведены дополнительные генетические исследования: SRY, делеция локуса AZF и кариотипирование.

Анализ на определение гена SRY показал положительный результат дважды. При определении делеции AZF локуса методом ПЦР в режиме реального времени выявлены делеции в 3 субрегионах во всех 13 маркерах (sY86, sY84, sY615, sY127, sY134, sY142, sY1197, sY254, sY255, sY1291, sY1125, sY1206, sY242). Наличие столь значимых изменений в локусе AZF заставило приостановить дальнейшее обследование пациента до готовности анализа кариотипа.

Результаты кариотипирования представлены на рисунке 2.

Заключительный диагноз: кариотип 46, XX. Дисомия X-хромосомы у мужчины. Синдром де ля Шапелля. Рекомендована консультация генетика.

## ОБСУЖДЕНИЕ

Основным методом оценки фертильности мужчин является исследование показателей эякулята. Характеристики спермограммы являются высоковариабельными как у одного индивидуума, так и между разными мужчинами. Мужчины с нормальными показателями спермограммы могут оказаться бесплодными вследствие нарушения оплодотворяющей способности сперматозоидов, генетических дефектов и других факторов, препятствующих нормальному формированию, развитию и имплантации эмбриона. Нарушение сперматогенеза при мужском бесплодии может быть обусловлено хромосомными аномалиями и генетическими дефектами, их частота является наибольшей у пациентов с необструктивной азооспермией.

Данный пациент не нуждается в назначении препаратов тестостерона, что могло бы быть сделано по анализу гормонального фона. Были предложены варианты инсеминации донорской спермой, ЭКО с донорской спермой или усыновления ребенка. Мужское бесплодие является не только медицинской проблемой, но и стрессовой ситуацией. Была рекомендована консультация психолога.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Генетическое консультирование является одним из приоритетных методов в репродуктивной медицине. Оно особенно актуально при идиопатическом мужском бесплодии, т. к. его результаты могут помочь в установлении диагноза, определить прогноз и своевременно назначить адекватное лечение. Практика показывает, что без кариотипирования мужчины с идиопатическим бесплодием могут длительно и безрезультатно обследоваться, получать нежелательные инвазивные процедуры и неадекватную терапию.

## Литература

1. Practice Committee of American Society for Reproductive Medicine. Definitions of infertility and recurrent pregnancy loss: a committee opinion. *Fertil Steril.* 2013;99(1):63.
2. Agarwal A., Mulgund A., Hamada A., Chyatte M. A unique view on male infertility around the globe. *Reprod. Biol. Endocrinol.* 2015;13:37.
3. Фролова Н.И., Белокриницкая Т.Е., Анохова Л.И. и др. Распространенность и характеристика бесплодия у женщин молодого фертильного возраста, проживающих в Забайкальском крае. *Acta Biomed Sci. (Бюллетень ВСНЦ СОРАМН).* 2014;4(98):54–58. [Frolova N.I., Belokrinitskaya T.E., Anokhova L.I. et al. The prevalence and characterization of infertility in women of young fertile age living in the Trans-Baikal Territory. *Acta Biomed Sci. (Bulletin of the VSNS SORAMN).* 2014;4(98):54–58 (in Russ.).]

Полный список литературы Вы можете найти на сайте <http://www.rmj.ru>

СДЕЛАЙТЕ ИГРУ  
СНОВА  
ВОЗМОЖНОЙ!

**Гардиум**  
| дутастерид

Реклама



Увеличенная предстательная железа — основная причина СНМП на фоне ДГПЖ<sup>1</sup>. Без лечения рост железы обостряет состояние больного, вызывает все больше неудобств и заставляет жить по правилам заболевания<sup>2</sup>. Назначение Гардиум может помочь мужчине вернуться в игру.

СОКРАЩЕННАЯ ИНФОРМАЦИЯ ПО ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА ГАРДИУМ. РЕГИСТРАЦИОННЫЙ НОМЕР: ЛП-005368 ОТ 25.02.19. ТОРГОВОЕ НАИМЕНОВАНИЕ: ГАРДИУМ. МЕЖДУНАРОДНОЕ НЕПАТЕНТОВАННОЕ ИЛИ ГРУППИРОВАННОЕ НАИМЕНОВАНИЕ: ДУТАСТЕРИД. АКТИВНЫЕ ДЕЙСТВУЮЩИЕ ВЕЩЕСТВА: ДУТАСТЕРИД 0,500 МГ. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА: ПРОДОЛГОВАТЫЕ НЕПРОЗРАЧНЫЕ КАПСУЛЫ СВЕТО-ЖЕЛТОГО С КОРИЧНЕВАТЫМ ОТТЕНКОМ ЦВЕТА РАЗМЕРОМ 6 СО ШВОМ, НАПОЛНЕННЫЕ БЕСЦВЕТНЫМ ИЛИ ЖЕЛТОВАТЫМ РАСТВОРОМ, БЕЗ МАРКИРОВКИ. ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ: ПРЕПАРАТ ГАРДИУМ НАЗНАЧАЮТ ПАЦИЕНТАМ:

- в качестве монотерапии для лечения и профилактики прогрессирования доброкачественной гиперплазии предстательной железы посредством уменьшения ее размеров, облегчения симптомов, улучшения мочеиспускания, снижения риска возникновения острой задержки мочи и необходимости оперативного вмешательства,  
- в качестве комбинированной терапии с  $\alpha$ 1-адреноблокаторами для лечения и профилактики прогрессирования доброкачественной гиперплазии предстательной железы посредством уменьшения ее размеров, облегчения симптомов, улучшения мочеиспускания, снижения риска возникновения острой задержки мочи и необходимости оперативного вмешательства. В основном изучалась комбинация дутастерида и  $\alpha$ 1-адреноблокатора тамсулозина. СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ: внутрь один раз в сутки независимо от приема пищи. КАПСУЛЫ ПРЕПАРАТА ГАРДИУМ СЛЕДУЕТ ГЛОТАТЬ ЦЕЛИКОМ, НЕ РАЗЖЕВЫВАТЬ, НЕ ОТКРЫВАТЬ, ПОСКОЛЬКУ СОДЕРЖИМОЕ КАПСУЛЫ МОЖЕТ ВЫЗЫВАТЬ РАЗДРАЖЕНИЕ СЛИЗИСТОЙ РОТОГОЛОТКИ. ПОЛНУЮ ИНФОРМАЦИЮ СМ. В ИНСТРУКЦИИ ПО ПРИМЕНЕНИЮ. ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ: ПРЕПАРАТ ПРОТИВОПОКАЗАН ПАЦИЕНТАМ С ГИПЕРЧУВСТВИТЕЛЬНОСТЬЮ К ДУТАСТЕРИДУ ИЛИ ЛЮБОМУ КОМПОНЕНТУ ПРЕПАРАТА И ДРУГИМ ИНГИБИТОРАМ 5  $\alpha$ -РЕДУКТАЗЫ. ПРИМЕНЕНИЕ ПРЕПАРАТА ПРОТИВОПОКАЗАНО ЖЕНЩИНАМ И ДЕТАМ. ПРИМЕНЕНИЕ ПРЕПАРАТА ПРОТИВОПОКАЗАНО ПАЦИЕНТАМ С ТЯЖЕЛЫМИ НАРУШЕНИЯМИ ФУНКЦИИ ПЕЧЕНИ. ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ: ЭРЕКТИЛЬНАЯ ДИСФУНКЦИЯ, ИЗМЕНЕНИЕ (СНИЖЕНИЕ) ЛИБИДО, НАРУШЕНИЯ ЭЯКУЛЯЦИИ, ИЗМЕНЕНИЯ ГРУДНЫХ ЖЕЛЕЗ. ПОЛНУЮ ИНФОРМАЦИЮ СМ. В ИНСТРУКЦИИ ПО ПРИМЕНЕНИЮ. ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ: ФЕРТИЛЬНОСТЬ: ВЛИЯНИЕ ДУТАСТЕРИДА В СУТОЧНОЙ ДОЗЕ 0,5 МГ НА ХАРАКТЕРИСТИКИ СПЕРМЫ ИЗУЧАЛОСЬ У ЗДОРОВЫХ ДОБРОВОЛЬЦЕВ В ВОЗРАСТЕ 18-52 ЛЕТ НА ПРОТЯЖЕНИИ 52 НЕДЕЛЬ ЛЕЧЕНИЯ И ПОСЛЕДУЮЩЕГО 24 НЕДЕЛЬНОГО НАБЛЮДЕНИЯ. КОНЦЕНТРАЦИЯ СПЕРМАТОЗОИДОВ И ИХ МОРФОЛОГИЯ НЕ ИЗМЕНИЛИСЬ. ПОЛНУЮ ИНФОРМАЦИЮ СМ. В ИНСТРУКЦИИ ПО ПРИМЕНЕНИЮ. СРОК ГОДНОСТИ: 2 ГОДА. НЕ ПРИМЕНЯТЬ ПО ИСТЕЧЕНИИ СРОКА ГОДНОСТИ. УСЛОВИЯ ОТПУСКА: ОТПУСКАЮТ ПО РЕЦЕПТУ.

1. УРОЛОГИЯ. РОССИЙСКИЕ КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ / ПОД РЕД. Ю.Г. АЛЯЕВА, П.В. ГЛЫБОЧКО, Д.Ю. ПУШКАРЯ. — 2017 — 544 С.

2. SPEAKMAN, M. BURDEN OF MALE LOWER URINARY TRACT SYMPTOMS (LUTS) SUGGESTIVE OF BENIGN PROSTATIC HYPERPLASIA (BPH) — FOCUS ON THE UK. BJU INT. 2015 APR;115(4):508-19.

ПОЛНАЯ ИНФОРМАЦИЯ ПО ПРЕПАРАТУ СОДЕРЖИТСЯ В ИНСТРУКЦИИ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ.

ООО «ТЕВА» РОССИЯ, 115054, Г. МОСКВА, УЛ. ВАЛОВАЯ, Д. 35 ТЕЛ.: +7 (495) 644 22 34, ФАКС: +7 (495) 644 22 35 WWW.TEVA.RU

**ОТПУСКАЕТСЯ ПО РЕЦЕПТУ. ПРЕДНАЗНАЧЕНО ДЛЯ ИНФОРМИРОВАНИЯ СПЕЦИАЛИСТОВ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ.  
НЕ ПРЕДНАЗНАЧЕНО ДЛЯ ДЕМОНСТРАЦИИ ПАЦИЕНТАМ.**

GARD-RU-00002-DOK-PHARM



# XIV Всероссийская научно-практическая конференция «Рациональная фармакотерапия в урологии – 2020»

6–7 февраля 2020 г.

Москва, ул. Пречистенка, 16, Центральный дом ученых РАН

## Основные научно-практические направления конференции

- Запрет на применение фторхинолонов – мифы и реальность
- Новое руководство IDSA 2019 г. по бессимптомной бактериурии – лечить или не лечить?
- Ответная воспалительная реакция организма решает все?
- Антибиотикосохраняющие подходы в управлении инфекцией мочевых путей
- Новые антибиотики – новые возможности лечения или карбапенем-сохраняющая терапия?
- Влияние микробиоты кишечника на появление инфекции мочевых путей
- Микробиота-сохраняющая терапия при профилактике и лечении мочевой инфекции
- Новые возможности вакцинопрофилактики мочевой инфекции
- Бактериофаготерапия мочевой инфекции – альтернатива антибактериальной терапии?
- Рецидивы инфекции мочевых путей: где очаги инфекции или макроорганизм невосприимчив?
- Что важнее: вирулентность возбудителя или ответная реакция организма?
- Обсуждение изменений в европейских и немецких руководствах по урогенитальным инфекциям и руководстве IDSA 2019 г.
- Обсуждение опросника ACSS (анкета симптомов острого цистита)
- Синдром системной воспалительной реакции или уросепсис – как распознать?
- ✓ Результаты международного исследования по уросепсису SERPENS-study
- Антимикробная политика в стационаре – искусство возможного
- Профилактика инфекционных осложнений после урологических операций
- Дозирование антимикробных препаратов в условиях мультирезистентных возбудителей урогенитальной инфекции
- Фитотерапия в урологии
- Фармакоэкономика лекарственной терапии урологических заболеваний
- ✓ Школа по клинической фармакологии для урологов
- ✓ Школа по рациональной фармакотерапии андрологических заболеваний
- ✓ Школа по рациональной фармакотерапии урогенитальной инфекции
- ✓ Школа по рациональной фармакотерапии мочекаменной болезни
- ✓ Школа по рациональной фармакотерапии уроонкологии
- Антисептики, дезинфектанты и внутрибольничная инфекция
- Нежелательные побочные действия лекарственных препаратов
- Оригинальные лекарственные средства и генерики

Конференция будет аккредитована в системе непрерывного медицинского образования (НМО).  
Каждый участник конференции получит сертификат и соответствующие баллы.

В работе конференции примут участие главные урологи стран СНГ, иностранные докладчики – председатель ESU **Флориан Вагенленнер** (Германия), **Джахонгир Алиджанов** (автор анкеты ACSS, Узбекистан) и ведущие отечественные эксперты.

### Организаторы конференции:

- Министерство здравоохранения Российской Федерации
- НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России
- Российское общество урологов
- Межрегиональная ассоциация по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии (МАКМАХ)

### Оргкомитет:

НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 105425, Москва, 3-я Парковая ул., д. 51  
Тел.: (499) 164-77-35

Прием тезисов до 6 декабря 2019 г. по адресу: [medforum2008@mail.ru](mailto:medforum2008@mail.ru) вложенным файлом в формате MS Word с обязательным указанием адреса электронной почты автора.

### Генеральный информационный спонсор:



### Организатор выставочной экспозиции:



### Информационные спонсоры:



МОСКОВСКИЙ УРОЛОГ



### Условия участия

Участие для врачей бесплатное.  
Окончание online-регистрации – 3 февраля 2020 г.  
По вопросам участия в выставочной экспозиции и спонсорской поддержки обращаться в компанию АМИ «Медфорум», Наталия Наумова.  
Тел.: (903) 220-29-20,  
e-mail: [n.naumova@medforum-agency.ru](mailto:n.naumova@medforum-agency.ru)



Регистрация  
на сайте  
[www.uroconf.ru](http://www.uroconf.ru)



# Особенности иммунологических нарушений у пациентов старших возрастных групп при благоприятном течении тяжелого острого панкреатита

Профессор С.С. Дунаевская<sup>1</sup>, В.В. Деулина<sup>1</sup>, О.В. Казакова<sup>2</sup>

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого Минздрава России, Красноярск  
<sup>2</sup>КГБУЗ «КМКБ № 7», Красноярск

## РЕЗЮМЕ

*Тяжелый острый панкреатит (ТОП) остается актуальной проблемой неотложной хирургии. Течение заболевания зависит от многих факторов, в т. ч. от возраста пациентов.*

**Цель исследования:** выявление характерных особенностей иммунного статуса у пациентов с благоприятным течением ТОП в зависимости от возраста.

**Материал и методы:** были сформированы 2 группы: 1-ю группу составили 35 пациентов молодого и среднего возраста по классификации ВОЗ, медиана — 39,8 года [27,3; 56,4], 2-ю группу составили 35 пациентов пожилого и старческого возраста, медиана — 67,5 года [62,4; 73,9]. Оценку иммунного статуса проводили при поступлении, на 1-е, 5-е, 7-е сут и при выписке из хирургического стационара. В качестве группы контроля использованы показатели иммунологического статуса 20 практически здоровых лиц молодого и среднего возраста по классификации ВОЗ. Проводили статистическую обработку данных. Так как распределение исследуемых величин отличалось от нормального (тест Шапиро — Уилка), для попарного сравнения групп использовали U-критерий Манна — Уитни.

**Результаты исследования:** при поступлении у пациентов старших возрастных групп выявлены более выраженные изменения в иммунном статусе, чем у пациентов молодого и среднего возраста. Основные изменения отмечены в клеточном и фагоцитарном звене иммунитета. Положительная динамика показателей у пациентов 2-й группы отмечается только на 7-е сут лечения, в то время как у пациентов 1-й группы значимая динамика наблюдается на 5-е сут.

**Заключение:** даже при благоприятном течении у пациентов старших возрастных групп имеются более выраженные иммунологические отклонения. Наиболее значимые отклонения наблюдаются в клеточном и фагоцитарном звене иммунитета. Отсутствие полной нормализации иммунологических показателей на момент выписки у пациентов старших возрастных групп свидетельствует о необходимости проведения иммунокорректирующей терапии.

**Ключевые слова:** острый панкреатит, иммунитет, пожилой и старческий возраст, особенности течения.

**Для цитирования:** Дунаевская С.С., Деулина В.В., Казакова О.В. Особенности иммунологических нарушений у пациентов старших возрастных групп при благоприятном течении тяжелого острого панкреатита. РМЖ. 2019;11:31–34.

## ABSTRACT

**Immune abnormalities in elderly patients with favorable course of severe acute pancreatitis**

S.S. Dunaevskaya<sup>1</sup>, V.V. Deulina<sup>1</sup>, O.V. Kazakova<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Prof. V.F. Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University

<sup>2</sup>Krasnoyarsk Interdistrict Clinical Hospital No. 7

*Severe acute pancreatitis is an important issue of emergency surgery. The course of the disease depends on many factors including patient's age.*

**Aim:** to identify the signatures of immune status in patients with favorable course of severe acute pancreatitis depending on patient's age.

**Patients and Methods:** group 1 included 35 young and middle-aged adults (according to WHO classification), median age was 39.8 years [27.3; 56.4]. Group 2 included 35 older and senile adults, median age was 67.5 years [62.4; 73.9]. Immune status was assessed at admission, at days 1, 5, and 7, and at discharge. Controls were 20 healthy young and middle-aged adults (according to WHO classification). Statistical analysis was performed using Mann-Whitney U test considering non-normal distribution (Shapiro-Wilk test).

**Results:** at admission, more significant immune changes were revealed in older adults as compared with young and middle-aged adults. Most important changes were detected for cellular immunity and phagocytosis. In group 2, immune parameters improved by day 7 while in group 1 these parameters improved by day 5.

**Conclusions:** even in favorable course of severe acute pancreatitis, older patients are characterized by more significant immune abnormalities affecting primarily cellular immunity and phagocytosis. The lack of complete normalization of immune parameters demonstrate the need for immune correction.

**Keywords:** acute pancreatitis, immunity, old and senile age, hallmarks of disease course.

**For citation:** Dunaevskaya S.S., Deulina V.V., Kazakova O.V. Immune abnormalities in elderly patients with favorable course of severe acute pancreatitis. RMJ. 2019;11:31–34.

Острый панкреатит и закономерности течения его тяжелых форм остаются актуальными проблемами современной неотложной хирургии [1–3]. Несмотря на видимый прогресс в ранней диагностике и интенсивной терапии ТОП, удельный вес осложнений и летальных исходов остается прежним [4, 5].

Успехи современной медицины приводят к увеличению продолжительности жизни населения. Среди пациентов хирургического стационара растет число лиц пожилого и старческого возраста [6–8]. Более тяжелое течение заболевания у пациентов пожилого и старческого возраста обусловлено развитием ишемических форм острого панкреатита и иммунодефицитным состоянием [9–12].

**Цель работы** — выявление характерных особенностей иммунного статуса у пациентов с благоприятным течением ТОП в зависимости от возраста.

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Объектом исследования являлись пациенты с благоприятным течением ТОП, находившиеся на стационарном лечении в I хирургическом отделении ДКБ на ст. Красноярск ОАО «РЖД» в период с 2015 по 2016 г. Тяжелое течение острого панкреатита определяли в 1-е сут поступления пациента в хирургический стационар в соответствии с клиническими рекомендациями Российского общества хирургов. Критериями исключения пациентов из исследования являлось развитие в I фазе острого панкреатита ранней полиорганной недостаточности и развитие во II фазе заболевания гнойно-септических осложнений. Все пациенты получали консервативное лечение в соответствии с протоколами лечения острого панкреатита, включающее в себя: анальгетики, спазмолитики, инфузионную терапию, ингибиторы панкреатической секреции, реологическую, антиоксидантную и антигипоксантную терапию.

Для динамического наблюдения пациенты были разделены на 2 группы: 1-ю группу составили 35 пациентов молодого и среднего возраста по классификации ВОЗ, медиана — 39,8 года [27,3; 56,4], 2-ю группу — 35 пациентов пожилого и старческого возраста, медиана — 67,5 года [62,4; 73,9]. Для оценки иммунного статуса пациентов проводили забор крови при поступлении в хирургический стационар, на 1-е, 5-е, 7-е сут консервативной терапии и при выписке из хирургического стационара. Выбор сроков забора крови был обусловлен фазами развития и прогрессирования ТОП.

Оценку клеточного звена иммунитета проводили методом непрямой иммунофлюоресценции с участием моноклональных антител к CD3+, CD4+, CD8+, CD16+, CD19+, CD25+, CD95+ и HLA-DR+-клеткам. Концентрации основных классов иммуноглобулинов IgA, IgG, IgM определяли методом радиальной иммунодиффузии. Оценку фагоцитарного звена иммунитета проводили методом проточной цитометрии. Фагоцитарный индекс (ФИ) и среднее число фагоцитированных частиц (ФЧ) оценивали с использованием «Латекс-теста». Также использовали тест восстановления нитросиногетразолия (НСТ-тест). Тяжесть иммунологического дефицита определяли в соответствии с существующими клиническими рекомендациями: снижение на 15–30% от нижней границы нормы оценивали как легкую степень, 31–60% — как среднюю степень, а ниже 61% — как тяжелую. В качестве группы

контроля использованы показатели иммунологического статуса практически здоровых лиц молодого и среднего возраста по классификации ВОЗ [13, 14].

Описательная статистика представлена в виде медианы (Me) и межквартильного интервала [Q<sub>1</sub>; Q<sub>3</sub>]. Так как распределение исследуемых величин отличалось от нормального (тест Шапиро — Уилка), для попарного сравнения групп использовали U-критерий Манна — Уитни. Критический уровень статистической значимости принимали равным 0,05.

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

При поступлении у пациентов 1-й группы отмечали выраженный лейкоцитоз до 12,23 [12,02; 13,58] 10<sup>9</sup>/л, на фоне достоверного снижения абсолютного и относительного количества Т-лимфоцитов, что соответствовало иммунодефициту средней степени тяжести. Уровень Т-хелперов составил 15,30% [14,30; 16,27], что свидетельствовало об иммунодефиците. Снижение числа Т-супрессоров до 24,50% [22,95; 26,15] соответствовало легкой степени иммунодефицита. Следует отметить, что у пациентов с благоприятным течением ТОП уровень иммунореактивного инсулина (ИРИ) на момент поступления не отличался от нормального. Популяция NK-клеток также достоверно не отличалась от нормы, что соответствовало нормергическому типу протекания иммунных реакций. Популяция активированных Т-лимфоцитов CD25 в 1-й группе была снижена до 6,40% [4,20; 10,50]. HLA-DR активированные Т-лимфоциты составили 2,50% [2,10; 8,70], что в 3 раза ниже значений контрольной группы. Фагоцитарная активность у пациентов 1-й группы была достоверно выше нормальных значений: ФИ составил 75,84 [68,75; 82,96], НСТ-тест — 12,45 [10,40; 14,60].

Во 2-й группе лейкоцитоз был несколько ниже, 9,82 [8,17; 10,65] 10<sup>9</sup>/л, что обусловлено тем, что у пациентов старшей возрастной группы чаще отмечается лейкопения. У пациентов 2-й группы было выявлено снижение популяции лимфоцитов в сравнении с практичными здоровыми лицами и пациентами 1-й группы до 21,30% [17,30; 23,50]. Также было зарегистрировано снижение абсолютного и относительного содержания Т-лимфоцитов, что было расценено как тяжелый иммунодефицит. Отмечено значимое снижение популяции Т-хелперов, также свидетельствующее о тяжелом иммунодефиците. Однако численность популяции Т-супрессоров была угнетена не столь значительно и соответствовала легкой степени иммунологических нарушений. Популяция NK-клеток соответствовала норме. Популяция активированных Т-лимфоцитов CD25 во 2-й группе оставалась в пределах нормальных значений, что в первую очередь объясняется абсолютной лимфопенией у пациентов этой группы. Численность В-лимфоцитов CD72 объективно снизилась у пациентов этой группы и составила 10,50% [8,15; 14,23]. Популяция HLA-DR активированных Т-лимфоцитов также значимо сократилась и составила 3,70% [2,00; 6,40]. При этом ИРИ оказался значительно ниже нормальных значений и составил 0,56 [0,51; 0,60], что отражает выраженные нарушения в клеточном звене иммунитета у пациентов старших возрастных групп. Достоверных особенностей в фагоцитарном звене иммунитета и показателях циркулирующих иммунных комплексов не выявили (табл. 1).

**Таблица 1.** Показатели иммунного статуса при поступлении у пациентов разных возрастных групп

Показатель	Контрольная группа (n=20)	1-я группа (n=35)	2-я группа (n=35)
Лейкоциты, абс. ( $10^9/л$ )	5,65 [4,32; 7,10]	12,23* [12,02; 13,58]	9,82* <sup>1</sup> [8,17; 10,65]
Лимфоциты, %	38,15 [33,50; 45,00]	26,10 [21,50; 32,40]	21,30* <sup>1</sup> [17,30; 23,50]
Лимфоциты, абс. ( $10^9/л$ )	2,10 [1,60; 3,47]	2,26 [1,98; 3,50]	1,52* <sup>1</sup> [1,35; 2,00]
T-лимфоциты, CD3, абс. ( $10^9/л$ )	0,97 [0,93; 1,00]	0,58* [0,51; 0,63]	0,42* <sup>1</sup> [0,38; 0,45]
T-лимфоциты, CD3, %	48,40 [46,95; 49,90]	25,40* [23,20; 27,58]	23,20* <sup>1</sup> [21,05; 23,90]
T-хелперы, CD4, %	31,94 [30,52; 33,28]	15,30* [14,30; 16,27]	15,30* [13,52; 17,00]
T-супрессоры, CD8, %	30,51 [29,45; 31,62]	24,50* [22,95; 26,15]	27,15* [25,06; 29,30]
NK-клетки, CD16, %	16,84 [16,00; 17,75]	14,75* [13,85; 16,60]	16,85 <sup>1</sup> [15,70; 18,00]
CD19, %	13,45 [8,94; 14,92]	14,10 [8,20; 19,50]	15,10 [11,40; 27,18]
CD25, %	21,50 [15,40; 32,00]	6,40* [4,20; 10,50]	17,20 <sup>1</sup> [12,10; 20,00]
CD72, %	27,00 [17,20; 36,50]	15,70 [13,00; 21,20]	10,50* [8,15; 14,23]
CD95, %	7,95 [6,50; 10,00]	10,10 [7,30; 16,20]	9,10 [6,50; 11,00]
HLA-DR, %	15,00 [12,00; 20,00]	2,50* [2,10; 8,70]	3,70* [2,00; 6,40]
ИРИ	1,07 [1,02; 1,12]	0,85* [0,81; 0,90]	0,56* <sup>1</sup> [0,51; 0,60]
ФИ	68,23 [63,15; 73,30]	75,84 [68,75; 82,96]	61,36 <sup>1</sup> [57,50; 64,90]
ФЧ	9,38 [8,52; 10,20]	6,70* [5,90; 7,42]	7,78 [6,65; 8,84]
НСТ-тест	8,76 [7,84; 9,60]	12,45* [10,40; 14,60]	9,74* <sup>1</sup> [8,22; 10,25]

\* Статистически достоверное отличие от группы контроля;  $p \leq 0,05$ .<sup>1</sup> Статистически достоверное различие между исследуемыми группами;  $p \leq 0,05$ .

В динамике у пациентов 1-й группы достоверное снижение лейкоцитоза наступало на 7-е сут, уровень лейкоцитов периферической крови составил  $8,10 \times 10^9/л$  [7,70; 8,40]. У пациентов в возрасте до 60 лет наблюдали достоверное повышение уровня Т-лимфоцитов уже на 7-е сут госпитализации, при этом уровень Т-лимфоцитов соответствовал второй степени иммунодефицита. Дальнейший прирост лимфоцитов на момент выписки свидетельствовал о положительной динамике иммунологических показателей и соответствовал иммунодефициту первой степени тяжести. Тенденция к росту популяции CD3 наметилась уже в 3-и сут от начала лечения, но достоверный прирост зарегистрировался только на 7-е сут (35,18% [31,00; 39,50]). При благоприятном течении острого панкреатита к моменту выписки из стационара у пациентов 1-й группы отсутствовали признаки дефицита популяции CD3. Тенденция к увеличению числа Т-хелперов также отмечена уже на 3-и сут, однако достоверный рост популяции зарегистрирован на 7-е сут от начала заболевания — 24,36% [22,12; 26,60] при благоприятном течении патологического процесса. На момент выписки уровень также соответствовал нормальным значениям. Популяция CD8 также увеличилась на 7-е сут на 26,35% [22,48; 30,26], нормальные значения были достигнуты на момент выписки и составили 32,45% [26,31; 38,19]. Статистически достоверной динамики CD16 у пациентов 1-й группы не выявили. Особое внимание следует уделить динамике ИРИ как основному показателю адекватности иммунного ответа у пациентов. Уровень HLA-DR активированных Т-лимфоцитов также нормализовался на 7-е сут у пациентов в возрасте до 60 лет. Показатель Т-активированных лимфоцитов CD25 нормализовался к 7-м сут — 15,70% [13,20; 26,95]. Прирост ИРИ отмечали уже на 3-и сут госпитализации (0,93 [0,86; 0,99]), и к выписке он достиг нормального значения — 1,01 [0,76; 1,28]. При выписке отмечали снижение ФИ и отсутствие динамики ФЧ. Кро-

ме того, обращало на себя внимание выраженное снижение НСТ-теста (до 7,62 [7,05; 8,22]) как показателя фагоцитарной активности нейтрофилов, что можно объяснить истощением неспецифического иммунитета на фоне тяжелого воспалительного процесса (табл. 2).

При оценке динамики иммунологических показателей у пациентов 2-й группы следует отметить отсутствие на 3-и сут статистически достоверных изменений. У пациентов старше 60 лет длительное время сохранялся лейкоцитоз, который на 7-е сут составлял  $9,10 \times 10^9/л$  [8,40; 12,45], а при выписке отмечалась склонность к умеренной лейкопении. Относительная лимфопения у этих пациентов прослеживалась на протяжении всей госпитализации и сохранялась на момент выписки. Только на 7-е сут на фоне массивной инфузионной терапии отметили достоверное увеличение популяции Т-хелперов. На фоне параллельного снижения численности Т-супрессоров на 7-е сут можно говорить о положительной тенденции увеличения ИРИ до 0,87 [0,81; 0,94]. Показатели ФИ, ФЧ и НСТ-теста также снижались, что позволяло предположить снижение функциональной активности и истощение фагоцитарного звена иммунитета. Сохранялось снижение популяции CD72, которая на 7-е сут составляла 10,73% [8,12; 13,28], что в 2 раза ниже нормы (см. табл. 2).

На момент купирования клинических проявлений ТОП и выписки пациентов 2-й группы из хирургического стационара популяция Т-лимфоцитов увеличилась, однако оставалась достоверно ниже нормальных значений. Содержание CD4 увеличилось, а CD8 — снизилось, что позволило ИРИ принять значения, не имеющие достоверного отличия от группы контроля — 0,95 [0,88; 1,05]. Также наблюдалась негативная тенденция к снижению фагоцитарной активности, что свидетельствует об истощении на фоне высокой интоксикации, которой характеризуется ТОП у пациентов старших возрастных групп.



**Таблица 2.** Динамика показателей иммунного статуса у пациентов исследуемых групп

Показатель	При поступлении		3-и сут после поступления		7-е сут после поступления		На момент выписки	
	1-я группа (n=35)	2-я группа (n=35)	1-я группа (n=35)	2-я группа (n=35)	1-я группа (n=35)	2-я группа (n=35)	1-я группа (n=35)	2-я группа (n=35)
Лейкоциты, абс. (10 <sup>9</sup> /л)	12,23* [12,02; 13,58]	9,82* <sup>1</sup> [8,17; 10,65]	9,10* [8,70; 12,50]	9,36* [8,50; 11,20]	8,10 [7,70; 8,40]	9,10* <sup>1</sup> [8,40; 12,45]	6,90 [5,90; 8,00]	3,25 [2,13; 5,10]
Лимфоциты, %	26,10 [21,50; 32,40]	21,30* <sup>1</sup> [17,30; 23,50]	30,00 [25,60]	19,52* <sup>1</sup> [16,30; 22,85]	32,10 [26,35; 40,30]	20,14* <sup>1</sup> [17,82; 24,13]	34,10 [32,70; 42,50]	18,36 [15,70; 20,65]
Лимфоциты, абс. (10 <sup>9</sup> /л)	2,26 [1,98; 3,50]	1,52* <sup>1</sup> [1,35; 2,00]	2,72 [2,07; 3,74]	1,38* <sup>1</sup> [1,20; 1,85]	2,85 [2,10; 3,45]	1,72* <sup>1</sup> [1,30; 2,04]	2,40 [1,75; 3,30]	1,56* [1,34; 2,72]
Т-лимфоциты, CD3, абс.	0,58* [0,51; 0,63]	0,42* <sup>1</sup> [0,38; 0,45]	0,61* [0,54; 0,65]	5,40* [4,45; 6,30]	0,76* [0,67; 0,75]	5,90* [5,10; 6,70]	0,82 [0,74; 0,91]	6,30* <sup>1</sup> [5,40; 7,30]
Т-лимфоциты, CD3, %	25,40* [23,20; 27,58]	23,20* <sup>1</sup> [21,05; 23,90]	29,45* [25,74; 32,17]	38,11* [35,04; 41,20]	35,18* [31,00; 39,50]	44,38* [40,15; 48,58]	47,80 [42,20; 53,30]	45,75* <sup>1</sup> [41,45; 50,10]
Т-хелперы, CD4, %	15,30* [14,30; 16,27]	15,30* [13,52; 17,00]	17,32* [16,24; 18,39]	17,28* [16,00; 18,54]	24,36* [22,12; 26,60]	20,60* <sup>1</sup> [17,88; 23,35]	29,70 [24,62; 34,72]	25,70* <sup>1</sup> [22,46; 28,85]
Т-супрессоры, CD8, %	24,50* [22,95; 26,15]	27,15* [25,06; 29,30]	19,75* [18,17; 21,23]	27,83* [26,80; 28,85]	26,35 [22,48; 30,26]	23,78* <sup>1</sup> [22,35; 25,40]	32,45 [26,31; 38,19]	20,05* <sup>1</sup> [17,80; 22,20]
NK-клетки, CD16, %	14,75* [13,85; 16,60]	16,85 <sup>1</sup> [15,70; 18,00]	15,32 [14,45; 16,20]	16,72 [15,54; 17,81]	15,60 [14,52; 16,68]	15,38 [14,88; 16,05]	14,30* [13,60; 14,96]	14,52* <sup>1</sup> [13,99; 15,10]
CD19, %	14,10 [8,20; 19,50]	15,10 [11,40; 27,18]	15,60 [9,10; 18,90]	12,36 [8,72; 13,58]	13,40 [8,70; 17,63]	14,80 [10,25; 16,00]	14,50 [9,30; 18]	14,10 [10,15; 15,74]
CD25, %	6,40* [4,20; 10,50]	17,20 <sup>1</sup> [12,10; 20,00]	8,35* [5,30; 12,00]	20,10 [17,14; 20,80]	15,70 [13,20; 26,95]	21,10 [16,80; 27,30]	18,30 [16,20; 30,00]	19,85 [15,90; 32,00]
CD72, %	15,70 [13,00; 21,20]	10,50* [8,15; 14,23]	18,30 [14,92; 19,80]	9,98* [8,54; 12,22]	22,40 [17,30; 23,50]	10,73* <sup>1</sup> [8,12; 13,28]	20,71 [18,00; 25,10]	11,27* <sup>1</sup> [9,25; 14,80]
CD95, %	10,10 [7,30; 16,20]	9,10 [6,50; 11,00]	8,20 [7,85; 9,00]	8,87 [6,70; 11,33]	10,45 [8,70; 9,80]	9,15 [5,90; 12,00]	7,70 [6,95; 10,04]	8,04 [5,99; 10,85]
HLA-DR, %	2,50* [2,10; 8,70]	3,70* [2,00; 6,40]	5,30* [4,10; 7,95]	5,20* [3,12; 6,05]	10,90 [8,75; 12,05]	6,17* <sup>1</sup> [4,23; 8,15]	14,50 [11,70; 19,30]	12,77 [10,85; 16,22]
ИРИ	0,85* [0,81; 0,90]	0,56* <sup>1</sup> [0,51; 0,60]	0,93* [0,86; 0,99]	0,83* [0,75; 0,90]	0,95* [0,86; 1,03]	0,87* <sup>1</sup> [0,81; 0,94]	1,01 [0,76; 1,28]	0,95 [0,88; 1,05]
ФИ	75,84 [68,75; 82,96]	61,36 <sup>1</sup> [57,50; 64,90]	79,22 [71,94; 86,48]	56,38* [53,60; 59,12]	69,32 [63,42; 75,18]	52,40* [50,64; 54,27]	67,36 [62,34; 72,40]	48,05* <sup>1</sup> [46,81; 49,32]
ФЧ	6,70* [5,90; 7,42]	7,78 [6,65; 8,84]	9,64 [8,30; 11,00]	9,20±0,99 [8,25; 10,20]	8,76 [7,64; 9,85]	6,14* <sup>1</sup> [5,70; 6,58]	6,25* [5,63; 6,84]	4,92* <sup>1</sup> [4,55; 5,30]
НСТ-тест	12,45* [10,40; 14,60]	9,74* <sup>1</sup> [8,22; 10,25]	8,56* [7,22; 9,90]	9,32 [8,25; 10,40]	8,68* [7,40; 9,94]	5,41* <sup>1</sup> [4,80; 6,05]	7,62* [7,05; 8,22]	5,32* <sup>1</sup> [4,75; 5,90]

\* Статистически достоверное отличие от группы контроля; p≤0,05.

<sup>1</sup> Статистически достоверное различие между исследуемыми группами; p≤0,05.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, возраст пациента оказывает значимое влияние на течение ТОП. Следует отметить, что даже при благоприятном течении у пациентов старших возрастных групп имеются более выраженные иммунологические отклонения. Наиболее значимые отклонения наблюдаются в клеточном и фагоцитарном звене иммунитета. Отсутствие полной нормализации иммунологических показателей на момент выписки у пациентов старших возрастных групп свидетельствует о необходимости проведения у них иммунокорректирующей терапии.

## Литература

- Ивлев В.В., Варзин С.А., Шишкин А.Н. Современные подходы к лечению больных острым деструктивным панкреатитом. Вестник Санкт-Петербургского университета. 2013;11(1):122–126. [Ivlev V.V., Varzin S.A., Shishkin A.N. Modern approaches to the treatment of patients with acute destructive pancreatitis. Bulletin of St. Petersburg University. 2013;11(1):122–126 (in Russ.).]
- Фомин А.В., Гидранович А.В. Оценка тяжести состояния больных острым панкреатитом (обзор литературы). Вестник ВГМУ. 2004;3(1):41–50. [Fomin A.V.,

- Gidranovich A.V. Assessment of the severity of the condition of patients with acute pancreatitis (literature review). Bulletin of VSMU. 2004;3(1):41–50 (in Russ.).]
- Baddeley R.N.B., Skipworth J.R.A., Pereira S.P. Acute pancreatitis. Medicine. 2011;39(2):108–115.
- Фирсова В.Г., Паршиков В.В., Градусов В.П. Острый панкреатит: современные аспекты патогенеза и классификации. Современные технологии в медицине. 2011;2:127–134. [Firsova V.G., Parshikov V.V., Gradusov V.P. Acute pancreatitis: current aspects of pathogenesis and classification. Modern technologies in medicine. 2011;2:127–134 (in Russ.).]
- Шевчук И.М., Кузенко Р.Т. Прижизненные изменения интра- и экстрапанкреатических сосудов у больных острым некротическим панкреатитом в пожилом и старческом возрасте. Хирургия. Восточная Европа. 2014;2(10):52–59. [Shevchuk I.M., Kuzenko R.T. Intravital changes of intra- and extrapancreatic vessels in patients with acute necrotic pancreatitis in the elderly and senile. Surgery. Eastern Europe. 2014;2(10):52–59 (in Russ.).]
- Блахов Н.Ю. Оптимизация лечения острого панкреатита у пациентов пожилого и старческого возраста. Успехи геронтологии. 2016;29(3):502–506. [Blakhov N. Yu. Optimization of treatment of acute pancreatitis in elderly and senile patients. The success of gerontology. 2016;29(3):502–506 (in Russ.).]

Полный список литературы Вы можете найти на сайте <http://www.rmj.ru>

# Особенности структуры паховых и подколенных лимфатических узлов и возможности их исследования у больных посттромбофлебитической болезнью нижних конечностей

Д.м.н. Г.В. Яровенко

ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России, Самара

## РЕЗЮМЕ

**Цель исследования:** обоснование использования методов обследования пациентов с посттромбофлебитической болезнью (ПТФБ) нижних конечностей в стадии окклюзии и реканализации и подтверждение их диагностической значимости.

**Материал и методы:** проведено обследование 70 пациентов, которые методом серийной выборки были скомпонованы в 2 группы. Из них женщин — 51, мужчин — 19 человек. Средний возраст составил  $43 \pm 1,4$  года. В 1-ю группу вошли пациенты с ПТФБ нижних конечностей в стадии окклюзии (22 человека), во 2-ю группу — пациенты с ПТФБ нижних конечностей в стадии реканализации (48 человек). Ультразвуковым методом определяли линейные размеры лимфатического узла и величину слоев, а тепловизионным — изучали особенности инфракрасного излучения в проекции аналогичных лимфатических узлов.

**Результаты исследования:** объективизацию лимфатических узлов проводили из точки, определяемой ниже паховой связки на 5–8 см по линии Кена. Линейные размеры паховых лимфатических узлов у больных ПТФБ нижних конечностей в стадии окклюзии составляли: длина —  $23,5 \pm 0,14$  мм, ширина —  $11,2 \pm 0,13$  мм, величина кортикального слоя —  $0,75 \pm 0,07$  мм, паракортикального —  $2,6 \pm 0,07$  мм, медуллярного —  $3,5 \pm 0,05$  мм. Для пациентов с ПТФБ нижних конечностей в стадии реканализации аналогичные размеры соответствовали: длина —  $28,5 \pm 0,14$  мм, ширина —  $8,9 \pm 0,08$  мм, по слоям:  $0,51 \pm 0,09$  мм,  $2,9 \pm 0,07$  мм и  $4,9 \pm 0,04$  мм соответственно.

У пациентов с ПТФБ нижних конечностей в стадии окклюзии уровень инфракрасного излучения в области паховых лимфатических узлов справа составил  $39,14 \pm 0,28$  °С, слева —  $39,61 \pm 0,28$  °С. Для пациентов с ПТФБ нижних конечностей в стадии реканализации термопрофиль в паховой области справа зафиксирован на уровне  $38,81 \pm 0,22$  °С, слева —  $39,31 \pm 0,17$  °С.

**Заключение:** приведенные данные подтверждают наличие гипертермии в области паховых лимфатических узлов у пациентов обеих групп с их структурными изменениями при ПТФБ в стадии реканализации.

**Ключевые слова:** посттромбофлебитическая болезнь, ультразвуковое исследование, термография.

**Для цитирования:** Яровенко Г.В. Особенности структуры паховых и подколенных лимфатических узлов и возможности их исследования у больных посттромбофлебитической болезнью нижних конечностей. РМЖ. 2019;11:35–37.

## ABSTRACT

Structure patterns of inguinal and popliteal lymph nodes and study possibility in patients with postphlebotic syndrome of the lower extremities

G.V. Yarovenko

Samara State Medical University

**Aim:** to justify the examination methods application for patients with PPS of the lower extremities at the stage of occlusion and recanalization, and to confirm their diagnostic significance.

**Patients and Methods:** 70 patients underwent the study and were separated into 2 groups. Of these, 51 were women and 19 — men. The median age was  $43 \pm 1.4$  years. Group 1 included patients with PPS of the lower extremities at the stage of occlusion (22 subjects), group 2 — patients with PPS of the lower extremities at the stage of recanalization (48 subjects). The ultrasound method was used to determine the linear dimensions of the lymph node and the layer size, and the thermal imaging method was used to study the IR patterns in the similar lymph nodes projection.

**Results:** lymph nodes objectification was carried out from a point defined below the inguinal ligament by 5–8 cm along the Ken line. Linear dimensions of inguinal lymph nodes in patients with PPS of the lower extremities at the occlusion stage were: length —  $23.5 \pm 0.14$  mm, width —  $11.2 \pm 0.13$  mm, cortical layer  $0.75 \pm 0.07$  mm, paracortical layer —  $2.6 \pm 0.07$  mm, and medullary layer —  $3.5 \pm 0.05$  mm. For patients with PPS of the lower extremities at the recanalization stage, the same dimensions corresponded to: length —  $28.5 \pm 0.14$  mm, width —  $8.9 \pm 0.08$  mm, cortical layer  $0.51 \pm 0.09$  mm, paracortical layer —  $2.9 \pm 0.07$  mm, and medullary layer —  $4.9 \pm 0.04$  mm.

In patients with PPS of the lower extremities at the occlusion stage, the IR level in the inguinal lymph nodes region on the right was  $39.14 \pm 0.28$  °C and on the left —  $39.61 \pm 0.28$  °C. In patients with PPS of the lower extremities at the recanalization stage, the thermoprofile in the inguinal region on the right was fixed at  $38.81 \pm 0.22$  °C and on the left —  $39.31 \pm 0.17$  °C.

**Conclusion:** presented data confirm the hyperthermia presence in the inguinal lymph nodes region in patients of both groups with their structural changes in PPS at the recanalization stage.

**Keywords:** postphlebotic disease, ultrasound, thermography.

**For citation:** Yarovenko G.V. Structure patterns of inguinal and popliteal lymph nodes and study possibility in patients with postphlebotic syndrome of the lower extremities. RMJ. 2019;11:35–37.

## ВВЕДЕНИЕ

Посттромбофлебитическая болезнь (ПТФБ) нижних конечностей возникает как следствие острого тромбоза глубоких вен различной локализации [1, 2]. У пациентов, у которых формируется ПТФБ нижних конечностей, наряду с нарушениями венозного оттока из-за тесной морфофункциональной взаимосвязи с лимфатической системой регистрируются изменения лимфатического оттока вследствие поражения глубоких и поверхностных лимфатических сосудов и вовлечения в патологический процесс регионарных лимфатических узлов [3].

Размеры и количество лимфатических узлов на нижней конечности колеблются в зависимости от пола, возраста и конституционального типа человека. В норме для мужчин количество узлов составляет 6–20, размеры варьируют от 1,5×2 до 13×23 мм, а для женщин — 4–12, размером от 1,5×2 до 15×25 мм [4]. Лимфатические узлы, расположенные под паховой связкой, находятся первыми на пути лимфатических сосудов нижней конечности, в 33% случаев не прерывающихся в подколенных лимфатических узлах. Выносящие лимфатические сосуды из нижней группы поверхностных паховых лимфатических узлов впадают во все группы лимфатических узлов: поверхностные — в центральные и верхние; глубокие — в нижние, центральные и верхние группы; в подвздошные лимфатические узлы [5, 6].

У здорового человека имеются различия термопрофиля на правой и левой нижних конечностях. Нормативные значения уровня инфракрасного излучения для подколенной и паховой области (в проекции лимфатических узлов) были установлены путем обследования 25 практически здоровых лиц [7]. Данные термопрофиля для левой нижней конечности составили: паховая область — 39,02±0,17 °С, подколенная область — 37,86±0,13 °С, для правой нижней конечности: 37,93±0,16 °С и 38,96±0,19 °С соответственно. Полученная асимметрия характеризуется кровоснабжением конечностей, анатомическими особенностями расположения сосудистых стволов, а также преобладанием в иннервации конечности парасимпатической или симпатической системы [7].

**Цель исследования:** обоснование использования доступных и информативных методов обследования пациентов с различными стадиями ПТФБ нижних конечностей и подтверждение их диагностической значимости.

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Для исследования состояния паховых лимфатических узлов у пациентов с ПТФБ нижних конечностей нами использовался метод многопроекционного двухпространственного сканирования в режиме реального времени, с помощью которого изучали линейные размеры лимфатических узлов (длина, ширина), величину медуллярного, паракортикального и кортикального слоев. Оценивали плотность окружающей лимфатические узлы подкожно-жировой клетчатки, наличие сосудистых стволов (артериальных или венозных) и их проходимость.

Методом термографии нами выявлялись особенности инфракрасного излучения в проекции подколенных и паховых лимфатических узлов, а также всей конечности на стороне поражения, характерные для пациентов с ПТФБ, магистральных вен нижних конечностей в стадии окклюзии и реканализации.

Тепловизионное и ультразвуковое обследование было проведено у 70 пациентов, которые методом серийной выборки были скомпонованы в 2 группы. Женщин — 51, мужчин — 19 человек. Средний возраст составил 43,0±1,4 года. В 1-ю группу вошли пациенты с ПТФБ нижних конечностей в стадии окклюзии (22 человека), во 2-ю группу — пациенты с ПТФБ нижних конечностей в стадии реканализации (48 человек). Исследованию подвергались наиболее крупные и доступные для изучения поверхностные паховые лимфатические узлы из нижней группы.

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Объективизацию лимфатических узлов проводили из точки, расположенной ниже паховой связки на 5–8 см по линии Кена, направленной от середины паховой связки к медиальному надмыщелку бедра при слегка согнутой в коленном суставе и ротированной конечности. Для каждого пациента расстояние от паховой связки до нижней группы лимфатических узлов фиксировалось и в последующем учитывалось индивидуально.

Для обеих групп пациентов нами выявлена закономерность присутствия увеличенных нижних паховых лимфатических узлов. Средние размеры лимфатических узлов у обследованных нами мужчин составили 23,7±0,15×9,4±0,14 мм, у женщин — 34,0±0,37×19,5±0,67 мм (при  $p<0,01$ ) в количестве 1–2, что на 27,5% больше нормативных значений. Линейные размеры паховых лимфатических узлов у пациентов с ПТФБ нижних конечностей в стадии окклюзии и стадии реканализации представлены в таблице 1.

Приведенные данные свидетельствуют об увеличении линейных размеров лимфатических узлов у пациентов 2-й группы относительно показателей пациентов из 1-й группы. У пациентов 2-й группы кортикальный слой был менее выражен, а паракортикальный и медуллярный — утолщены на 10,3% и 28,6% соответственно. Также отмечалось, что у пациентов 1-й группы кортикальный слой был более рыхлым, а паракортикальный и медуллярный — истончены.

При термографическом исследовании, если тромботическая окклюзия локализовалась на уровне проксимального сегмента в системе нижней полой вены (общей бедренной, глубокой вены бедра или высокой окклюзии поверхностной бедренной вены), гипертермия регистрировалась до паховой складки и в проекции паховых лимфатических узлов. Если на уровне подколенной вены — усилением термопрофиля пораженной конечности до коленного сустава. Для пациентов с ПТФБ нижних конечностей в стадии реканализации в результате развития

**Таблица 1.** Линейные размеры и структура паховых лимфатических узлов у пациентов с ПТФБ нижних конечностей

Параметр лимфатических узлов, мм	ПТФБ, стадия окклюзии (n=22)	ПТФБ, стадия реканализации (n=48)
Длина	23,5±0,14	28,8±0,14*
Ширина	11,2±0,13	8,9±0,08
Кортикальный слой	0,75±0,07	0,51±0,09
Паракортикальный слой	2,6±0,07	2,9±0,07
Медуллярный слой	3,5±0,05	4,9±0,04

\* Достоверное увеличение размеров лимфатических узлов относительно здоровых лиц,  $p<0,05$ .



**Таблица 2.** Уровень инфракрасного излучения нижних конечностей в норме и у пациентов с ПТФБ нижних конечностей

Здоровые пациенты и пациенты с ПТФБ	Термопрофиль исследуемой области, °С			
	Паховая область		Подколенная область	
	справа	слева	справа	слева
Здоровые (n=25)	37,93±0,16	39,02±0,12	38,96±0,19	37,86±0,13
ПТФБ, стадия окклюзии (n=22)	39,14±0,28	39,61±0,28	38,38±0,26	37,69±0,27
ПТФБ, стадия реканализации (n=48)	38,81±0,22	39,31±0,17	39,26±0,14	37,59±0,25

компенсаторного варикоза нами отмечено усиление теплового рисунка по ходу варикозно расширенных большой подкожной, малой подкожной и добавочных вен. При наличии трофических расстройств — с гипертермией в проекции всех групп лимфатических узлов и гипотермией в проекции язвенного дефекта.

Результаты исследования представлены в таблице 2. Общий вид термограмм и фрагменты паховой области с выделенным температурным режимом представлены на рисунке 1. У пациента Г., 50 лет, с диагнозом ПТФБ левой нижней конечности, стадия окклюзии, смешанная форма, тепловой рисунок ниже выделенной температуры контрастируется, визуализируется термопрофиль выше установленного значения (рис. 1А). На термограмме пациента Х., 59 лет, с диагнозом ПТФБ левой нижней конечности в стадии реканализации, отечно-язвенная форма, заметно повышение инфракрасного излучения в проекции паховых лимфатических узлов слева, с выделенным и увеличенным участком гипертермии; окружающие ткани контрастированы (рис. 1Б).

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

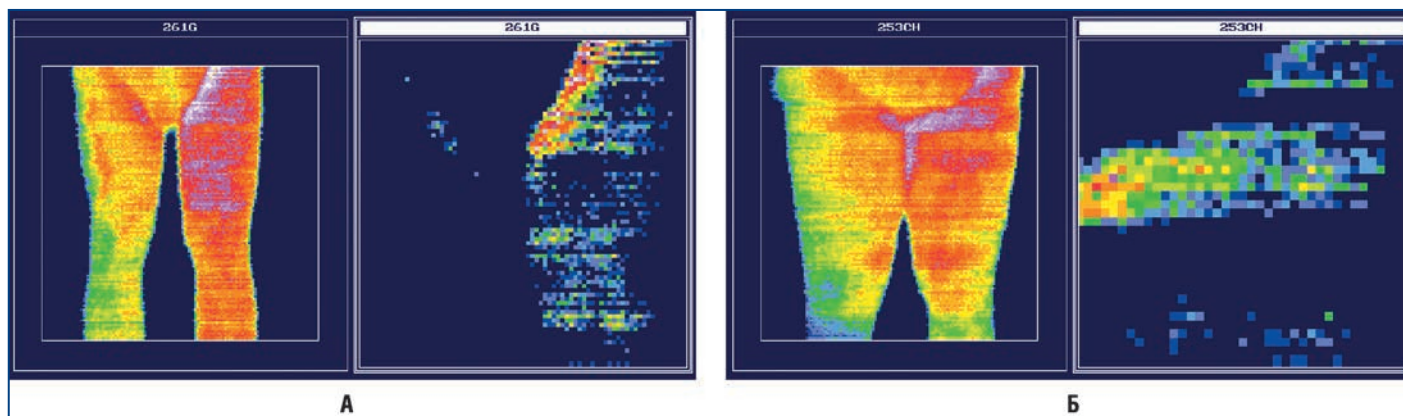
Анализируя приведенные данные, мы установили локальную гипертермию в области паховых лимфатических узлов у пациентов обеих групп. У пациентов с ПТФБ нижних конечностей в стадии окклюзии на 0,59 °С слева и 1,21 °С справа термопрофиль подколенных лимфатических узлов фиксировался в пределах физиологической нормы. У пациентов с ПТФБ нижних конечностей в стадии реканализации тепловой рисунок был менее контрастным. Справа в паховой области отмечалось усиление термопрофиля на 0,88 °С с незначительной гипертермией в области подколенных лимфатических узлов этой же конечности на 0,3 °С, а в левой паховой области — на 0,29 °С. При ультразвуково-

вом исследовании аналогичных лимфатических узлов у пациентов с ПТФБ нижних конечностей в стадии реканализации установлено, что данные органы достоверно увеличены и претерпевают структурные изменения в виде утолщения паракортикального и медуллярного слоев, характерного для стаза лимфы.

Используя тепловизионное и ультразвуковое исследование, можно проследить изменения, происходящие в регионарных лимфатических узлах у больных с хронической венозной недостаточностью нижних конечностей в динамике заболевания.

## Литература

- Knupfer J., Reich-Schupke S., Stücker M. Conservative management of varicosis and postthrombotic syndrome. *Hautarzt*. 2018;69(5):413–424. DOI: 10.1007/s00105-018-4165-y.
- Needleman L., Cronan J.J., Lilly M.P. et al. Ultrasound for Lower Extremity Deep Venous Thrombosis: Multidisciplinary Recommendations From the Society of Radiologists in Ultrasound Consensus Conference. *Circulation*. 2018;137(14):1505–1515. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.117.030687.
- Жуков Б.Н., Яровенко Г.В. Взаимосвязь лимфатической системы и системы гемостаза у больных посттромбофлебитической болезнью нижних конечностей. *Тромбоз, гемостаз и реология*. 2008;2(34):52–59. [Zhukov B.N., Yarovenko G.V. The relationship of the lymphatic system and the hemostatic system in patients with post-thrombophlebitic disease of the lower extremities. *Thrombosis, hemostasis and rheology*. 2008;2(34):52–59 (in Russ.).]
- Яровенко Г.В., Каторкин С.Е., Мышенцев П.Н. Тактика консервативного лечения больных хронической лимфопенозной недостаточностью нижних конечностей. *Регионарное кровообращение и микроциркуляция*. 2010;2(34):56–59. [Yarovenko G.V., Katorkin S.E., Myshentsev P.N. Tactics of conservative treatment of patients with chronic lymphovenous insufficiency of the lower extremities. *Regional blood circulation and microcirculation*. 2010;2(34):56–59 (in Russ.).]
- Uhl J.F., Lo Vuolo M., Labropoulos N. Anatomy of the lymph node venous networks of the groin and their investigation by ultrasonography. *Phlebology*. 2016 Jun;31(5):334–343. DOI: 10.1177/02683555155850395.
- Chiorean L., Cui X.W., Klein S.A. et al. Clinical value of imaging for lymph nodes evaluation with particular emphasis on ultrasonography. *Z Gastroenterol*. 2016;54(8):774–790. DOI: 10.1055/s-0042-108656.
- Яровенко Г.В., Макаров А.В., Боклин А.А. Термография как метод оценки состояния сосудов шеи, верхних и нижних конечностей. Самара: Типография ИП Никифоров, 2018. [Yarovenko G.V., Makarov A.V., Boklin A.A. Thermography as a method for assessing the state of vessels of the neck, upper and lower extremities. Samara: Printing House of IP Nikiforov, 2018 (in Russ.).]



**Рис. 1.** Термограммы нижних конечностей и паховых областей: А – пациента с ПТФБ левой нижней конечности, стадия окклюзии, смешанная форма; Б – пациента с ПТФБ левой нижней конечности в стадии реканализации, отечно-язвенная форма

# Эффективность межфасциальных блокад поперечного пространства живота в комплексной анестезии в плановой лапароскопической хирургии

К.м.н. Н.Г. Арыкан<sup>1</sup>, проф. А.Е. Шестопапов<sup>2</sup>, д.м.н. А.Е. Митичкин<sup>1</sup>, О.А. Варнавин<sup>1</sup>,  
к.м.н. А.Ю. Чевокин<sup>1</sup>, В.С. Васин<sup>1</sup>, М.Н. Фокина<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ГБУЗ «ГКБ им. Ф.И. Иноземцева ДЗМ», Москва

<sup>2</sup>ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, Москва

## РЕЗЮМЕ

**Цель исследования:** изучить эффективность и безопасность применения 0,5% концентрации ропивакаина при выполнении блокады поперечного пространства живота (Transversus Abdominis Plane Block, TAP-блок) под УЗ-контролем в лапароскопической хирургии в условиях многопрофильного городского стационара.

**Материал и методы:** в рандомизированное исследование включили 88 пациентов, которым была проведена лапароскопическая двусторонняя герниопластика. Пациентов разделили на 2 группы (n=44) в зависимости от особенностей анестезиологического пособия. Средний возраст пациентов 1-й (контрольной) и 2-й (основной) групп составил 55,77±14,74 и 51,61±14,61 года соответственно. В контрольной группе хирургическое вмешательство проводили под ингаляционной анестезией, в основной — под ингаляционной анестезией с выполнением TAP-блока под УЗ-навигацией (по 20 мл 0,5% раствора ропивакаина билатерально). Для оценки эффективности и безопасности метода у пациентов основной и контрольной групп определяли потребность в наркотических анальгетиках, выраженность болевого синдрома после экстубации через 2 и 4 ч после операции. Выраженность болевого синдрома определяли с помощью визуально-аналоговой шкалы (ВАШ). Для оценки безопасности TAP-блока сравнивали изменения гемодинамических параметров и частоту послеоперационной тошноты и рвоты (ПОТР) у пациентов обеих групп.

**Результаты исследования:** у пациентов основной группы интра- и послеоперационная потребность в наркотических анальгетиках была существенно ниже, чем у пациентов контрольной группы. ЧСС при экстубации у пациентов основной группы была статистически значимо ниже, чем у пациентов контрольной группы (p<0,0001), что свидетельствовало, вероятно, об успешном развитии TAP-блока и отсутствии выраженного болевого синдрома. Интенсивность боли по ВАШ через 2 и 4 ч после операции у пациентов основной группы была статистически значимо ниже (p<0,0001 в обоих случаях), чем у пациентов контрольной группы. Частота ПОТР у пациентов обеих групп была сопоставима.

**Вывод:** выполнение TAP-блока с использованием 0,5% раствора ропивакаина билатерально по 20 мл при проведении лапароскопической двусторонней герниопластики эффективно и безопасно.

**Ключевые слова:** лапароскопия, анестезия, анестезиологическое пособие, ропивакаин, TAP-блок, ERAS, ПОТР, УЗ-навигация.

**Для цитирования:** Арыкан Н.Г., Шестопапов А.Е., Митичкин А.Е. и др. Эффективность межфасциальных блокад поперечного пространства живота в комплексной анестезии в плановой лапароскопической хирургии. РМЖ. 2019;11:38–43.

## ABSTRACT

The efficacy of intrafascial transversus abdominis plane block for complex anesthesia in laparoscopic surgery

N.G. Arykan<sup>1</sup>, A.E. Shestopalov<sup>2</sup>, A.E. Mitichkin<sup>1</sup>, O.A. Varnavin<sup>1</sup>, A. Yu. Chevokin<sup>1</sup>, V.S. Vasin<sup>1</sup>, M.N. Fokina<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Inozemtsev City Clinical Hospital, Moscow

<sup>2</sup>Russian Medical Academy of Continuous Vocational Education, Moscow

**Aim:** to assess the efficacy and safety of 0.5% ropivacaine for ultrasound-guided transversus abdominis plane block (TAP block) in laparoscopic surgery in multidisciplinary hospital.

**Patients and Methods:** 88 patients who underwent bilateral laparoscopic hernia repair were enrolled in this randomized study. The patients were subdivided into two groups (n=44) depending on the type of anesthesia. Mean age of the control and study group was 55.77±14.74 years and 51.61±14.61 years, respectively. In the control group, the surgery was performed under inhalation anesthesia. In the study group, the surgery was performed under inhalation anesthesia with ultrasound-guided TAP block using 20 ml of 0.5% ropivacaine bilaterally. The efficacy and safety in both groups were assessed by the need in narcotic analgetics, i.e., the severity of pain syndrome after extubation, 2 and 4 hours after the surgery. The severity of pain syndrome was evaluated using visual analogue scale (VAS). The safety of TAP block was assessed by comparing the changes in hemodynamic parameters and the incidence of post-op nausea and vomiting (PONV) in both groups.

**Results:** the need in intra- and postoperative narcotic analgetics was significantly lower in the study group as compared with the control group. Heart rate after extubation in the study group was significantly lower as compared with the control group (p < 0.0001) thus demonstrating effective TAP block and the lack of significant pain syndrome. Pain severity assessed by VAS 2 and 4 hours after the surgery was significantly lower (p < 0.0001) as compared with the control group. PONV in both groups was similar.

**Conclusions:** bilateral TAP block using 20 ml of 0.5% ropivacaine for bilateral laparoscopic hernia repair is an effective and safe procedure.

**Keywords:** laparoscopy, anesthesia, anesthetic procedure, ropivacaine, TAP block, ERAS, PONV, ultrasound-guided.

**For citation:** Arykan N.G., Shestopalov A.E., Mitichkin A.E. et al. The efficacy of intrafascial transversus abdominis plane block for complex anesthesia in laparoscopic surgery. RMJ. 2019;11:38–43.

## ВВЕДЕНИЕ

Невозможно представить современную плановую хирургию без применения лапароскопических методик. Так, лапароскопический доступ давно стал «золотым стандартом» при лечении паховых грыж [1]. Несмотря на значительное уменьшение площади разреза даже для обширных абдоминальных операций, при проведении лапароскопических вмешательств обезболивание места стояния троакаров и манипуляций в брюшной полости требует внимания со стороны анестезиолога как в интра-, так и в послеоперационном периоде [2].

В связи с этим методики анестезии также должны отвечать требованиям быстрого восстановления и адекватного контроля послеоперационного болевого синдрома [3].

Стратегия интра- и послеоперационного обезболивания при выполнении лапароскопических герниопластик зачастую базируется на методах, применяемых при открытых операциях (например, эпидуральная аналгезия). Однако применение этих методов имеет некоторые ограничения. Например, пациентам, получающим антикоагулянтную терапию, устанавливать эпидуральный катетер нежелательно в связи с высоким риском возникновения эпидуральной гематомы [4]. Наличие множества неблагоприятных побочных эффектов у опиатных аналгетиков — основных препаратов, используемых в купировании болевого синдрома — побудило к поиску альтернативного метода обезболивания и популяризации регионарной анестезии, а именно блокады поперечного пространства живота (Transversus Abdominis Plane Block, TAP-блок) под УЗ-контролем [5]. Методика основана на ультразвуковом сопровождении продвижения иглы между поперечной мышцей живота и внутренней кривой мышцей с целью блокады передних ветвей нижних 6 грудных нервов ( $Th_{7-12}$ ) и первого поясничного нерва ( $L_1$ ) [6].

Каковы преимущества введения местного анестетика межфасциально? Прежде всего, контроль над болевым синдромом, значительное снижение потребности в опиатных аналгетиках, назначение которых может сопровождаться рядом побочных эффектов [7, 8]. Применение регионарных методик укладывается в концепцию протокола ускоренного выздоровления (Enhanced Recovery After Surgery, ERAS), одной из целей применения которого служит адекватный контроль над послеоперационной болью и раннее восстановление [9].

## ОБЗОР ЛИТЕРАТУРНЫХ ДАННЫХ

Впервые TAP-блок как методика анестезии был описан в 2001 г. Rafi, который использовал в качестве ориентира треугольник Пти [10, 11]. В дальнейшем эта техника была усовершенствована путем внедрения УЗ-контроля положения иглы [11, 12]. Например, выполнение данной методики стало возможным и субкостально. Анестезия нервов, исходящих из  $Th_6$ – $Th_{10}$ , позволяет делать разрез выше уровня пупка. В составе мультимодальной аналгезии применение TAP-блоков описано в хирургии верхнего и нижнего этажей брюшной полости. Во многих публикациях представлены хорошие результаты в обеспечении послеоперационной аналгезии у большого числа пациентов после открытого хирургического вмешательства [13, 14]. Kim et al. (2017) [15] отметили не только простоту выполнения TAP-блока под УЗ-контролем, но и небольшое число осложнений, а также низкую себестоимость процедуры.

В ряде исследований описано применение данной методики анестезии в качестве однокомпонентной даже при открытых гастростомиях (Niraj et al., 2009; Hasan et al., 2011), но выборки были небольшими (по 5 пациентов), поэтому целесообразность применения TAP-блока в качестве одного компонента при выполнении открытых операций остается дискуссионной [16, 17]. Регионарные методики анестезии безопасны и эффективны у пациентов пожилого и старческого возраста с сопутствующей соматической патологией. Так, Bihani P. et al. (2017) описали случай применения субкостального TAP-блока у пациента с низкой фракцией выброса (30%) при выполнении герниопластики по поводу пупочной грыжи [18]. Успешное применение TAP-блока у пациентки в возрасте 81 года, получавшей антикоагулянтную терапию, описано Nagata et al. (2017) [19].

При использовании TAP-блока в составе мультимодальной аналгезии при хирургических вмешательствах по поводу злокачественных опухолей толстой кишки Tikuisis et al. (2016) [20] отметили значительное снижение выраженности боли и потребности в аналгетиках (фентанил и кеторолак) в послеоперационном периоде, а также уменьшение длительности пребывания пациентов в стационаре. Chesov et al. (2017) [21], применявшие TAP-блок, также регистрировали не только снижение интенсивности болевого синдрома в послеоперационном периоде, но и уменьшение интраоперационной потребности в опиатных аналгетиках. Авторы также установили, что в течение 24 ч после операции в группах с применением TAP-блока и без отсутствовали различия в частоте развития побочных эффектов опиоидов (тошнота, рвота). В то же время результаты некоторых исследований ставят под сомнение универсальность регионарной анестезии. Oh et al. (2017) [22] не выявили существенных различий в интенсивности болевого синдрома, потребности в опиатных аналгетиках, количестве случаев послеоперационной тошноты и длительности пребывания в стационаре при использовании TAP-блока или плацебо у пациентов, оперированных по поводу онкологических заболеваний толстой кишки.

При сравнении использования TAP-блока в сочетании с инфильтрацией раневой поверхности местным анестетиком и только инфильтрации раневой поверхности без применения регионарной анестезии Pedrazzani et al. (2016) [23] обнаружили, что в первом случае отмечалось снижение потребности в опиатных аналгетиках и частоты послеоперационной тошноты и рвоты (ПОТР), восстановление функций ЖКТ происходило также в ранние сроки (в т. ч. переход к диетическому питанию). В то же время Rashid et al. (2017) не выявили существенных различий в выраженности болевого синдрома при использовании TAP-блока или инфильтрации мест стояния троакаров [24]. Kwikiriza et al. (2019) [25] при обследовании 130 пациенток, перенесших кесарево сечение, пришли к выводу, что применение билатерального TAP-блока (по 15 мл анестетика на каждую сторону) влияло на выраженность послеоперационного болевого синдрома по сравнению со спинальной анестезией (гипербарический раствор местного анестетика в сочетании с интратекальным введением морфина).

Несмотря на противоречивые результаты исследований, большинство авторов считают целесообразным рутинное применение межфасциальных блокад.



## ОПИСАНИЕ МЕТОДИКИ

Навыки работы с УЗ-навигацией позволяют сделать методику ТАР-блока более простой и безопасной, однако даже наличие визуализации не исключает риски потенциальных осложнений, таких как гематомы вследствие повреждения сосудов, повреждение мышц, брюшины и кишки. В связи с этим существует ряд исследований, в которых выполнение ТАР-блока проводилось не только с УЗ-контролем, но и при визуализации со стороны брюшной полости с участием хирургической бригады [26, 27].

Хотя множество исследований показали потенциальные положительные эффекты плоскостных блоков, результативность методики зависит от места выполнения и техники. По существу, ТАР-блок — периферический блок, затрагивающий передние ветви нервов, исходящих из  $T_{10}-L_1$ , которые иннервируют переднюю брюшную стенку. Однако висцеральный компонент боли сохраняется, что может обеспечивать выраженный болевой синдром, например в колоректальной хирургии. Как правило, ТАР-блок выполняется в области треугольника Пти, при необходимости устанавливается катетер для пролонгированного введения местного анестетика. Субкостальное выполнение ТАР-блока обеспечивает анальгезию более высоких дерматомов надпупочной области. По этой методике игла вводится субкостально по косой линии от мечевидного отростка до подвздошной ости. Введение иглы по средней подмышечной линии с латеральной стороны к медиальной более применимо для постановки катетера и потенциального места входа троакаров. Важно не забывать, что расположение дерматомов вариабельно, в связи с чем результаты выполнения разных видов ТАР-блоков могут существенно различаться [15, 28].

Относительно времени выполнения блокады не существует определенных четких рекомендаций. Стандартное время выполнения — за 30–40 мин до разреза. Bourgouin et al. (2017) [29] рекомендовали выполнять УЗ-ассистированный ТАР-блок за 50 мин до разреза. В условиях интенсивного потока оперативных вмешательств применение межфасциального блока одним специалистом за 1 ч до операции практически невозможно с точки зрения организационных аспектов, поэтому ТАР-блок может быть выполнен непосредственно на операционном столе [24].

При выполнении ТАР-блока предпочтение отдается бупивакаину, левобупивакаину и ропивакаину. Стоит отметить, что концентрации и количество вводимых анестетиков, по данным литературы, вариабельны (табл. 1). Поскольку ропивакаин обладает меньшей кардиотоксичностью, чем бупивакаин, его использование наиболее предпочтительно. К примеру, длительность блокады при введении ропивакаина может составлять от 12 до 24 ч, в зависимости от концентрации [30]. Однако в литературе нет сведений о наличии или отсутствии эффективности большей концентрации этого местного анестетика при выполнении межфасциальных блоков. Остаются открытыми вопросы эффективности и адьювантов, а также системной токсичности местных анестетиков в условиях ТАР-блока [31].

На основании изученной литературы группой исследователей было принято решение определить, насколько рационально рутинное использование межфасциальных блоков для многопрофильного городского стационара.

**Цель исследования:** изучить эффективность и безопасность применения 0,5% концентрации ропивакаина при вы-

**Таблица 1.** Разновидности и количество использованных местных анестетиков при выполнении ТАР-блока

Автор	Дозировка
<b>Бупивакаин</b>	
Rashid et al. [24]	40 мл 0,25%
Tikuisis et al. [20]	20 мл 0,375%
Stokes et al. [32]	5 мл 0,25% (+10 мл левобупивакаина + физ. р-р)
Oh et al. [22]	0,5 мл/кг 0,25%
Keller et al. [27]	30 мл 0,25%
<b>Левобупивакаин</b>	
Niraj et al. [14]	Продленная инфузия 2,5 мг/кг 0,25%
Walter et al. [12]	2 мг/кг, не более 40 мл
Conaghan et al. [33]	40 мл 0,25%
<b>Ропивакаин</b>	
Pedrazzani et al. [23]	20 мл 0,35%
Smith et al. [34]	3 мг/кг
Park et al. [35]	20 мл 0,25%

полнении ТАР-блока в лапароскопической хирургии в условиях многопрофильного городского стационара.

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Исследование одобрено этическим комитетом ГБУЗ ГКБ им. Ф.И. Иноземцева ДЗМ.

В рандомизированное методом закрытых конвертов исследование было включено 88 человек, которым проведена лапароскопическая двусторонняя герниопластика в период с февраля 2018 г. по март 2019 г. (табл. 2). Пациенты были разделены на 2 группы (n=44) в зависимости от особенностей анестезиологического пособия: 1-я группа (контрольная) — ингаляционная анестезия севофлураном, 2-я группа (основная) — ингаляционная анестезия севофлураном и выполнение ТАР-блока под УЗ-навигацией. Концентрация ропивакаина была выбрана на основании данных литературы и имеющихся сведений о зависимости действия местного анестетика от концентрации [30].

Все пациенты были госпитализированы накануне оперативного вмешательства, премедикацию не получали. Методика ингаляционной анестезии и послеоперационного ведения были идентичны с целью снижения вероятности возникновения различий между группами.

Критерии включения:

- впервые выявленная двусторонняя паховая грыжа без признаков ущемления;
- возраст от 24 до 80 лет;
- ИМТ не более 35 кг/см<sup>2</sup>.

Критерии исключения:

- сахарный диабет вне зависимости от типа;
- подтвержденная документально аллергия на местные анестетики амидного типа;
- противопоказания к выполнению лапароскопической герниопластики;

**Таблица 2.** Характеристики групп пациентов, принимавших участие в исследовании

Показатель	Контрольная группа (n=44)		Основная группа (n=44)	
	Пол	М 95,5% (n=42)	Ж 4,5% (n=2)	М 93,2% (n=41)
Средний возраст, годы	55,77±14,74		51,61±14,61	
Средний рост, см	174,25±8,48		171,16±9,26	
Средняя масса тела, кг	79,07±10,06		78,5±12,65	

- хирургическое вмешательство менее 6 нед. назад;
- наличие в анамнезе хронического болевого синдрома или постоянного применения наркотических анальгетиков;
- беременность.

Использовалась стандартная техника анестезии — индукция анестезии проводилась внутривенным введением раствора пропофола в дозе 2–2,5 мг/кг. Интубацию трахеи выполняли после миоплегии рокуронием 0,6 мг/кг. ИВЛ проводили в режиме SIMV-PS кислородно-воздушной смесью в соотношении 1:1 и потоком «свежего» воздуха 1 л/мин, с поддержанием нормокапнии (etCO<sub>2</sub> 35–45 мм рт. ст.) наркотико-дыхательным аппаратом DatexAavance по полузакрытому контуру. Интраоперационно вводили фентанил на интубацию в дозе 1–2 мкг/кг с дальнейшим введением болюсной дозы 1 мкг/кг при необходимости.

TAP-блок пациентам 2-й (основной) группы выполнял один специалист сразу после индукции в анестезию до кожного разреза. В асептических условиях под УЗ-навигацией по среднеподмышечной линии в средней точке между нижним краем ребра и крылом подвздошной кости кончик иглы 20 G продвигали до фасции, разделяющей внутреннюю косую и поперечные мышцы живота. Введением 1–2 мл раствора верифицировали правильное стояние иглы, после чего вводили 20 мл 0,5% раствора ропивакаина (рис. 1). Вмешательство проводили с двух сторон.

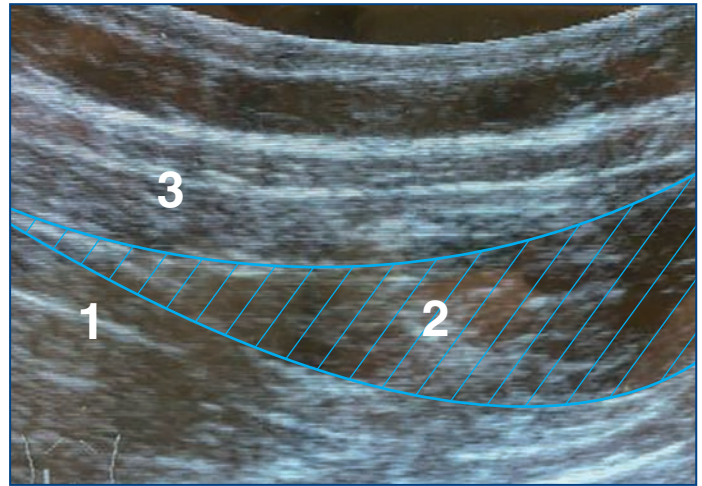
После пробуждения и экстубации пациентов обеих групп транспортировали в палату пробуждения.

Хирургическая тактика была стандартизированной для всех пациентов и включала в себя инсуффляцию углекислого газа в брюшную полость с дальнейшим выполнением лапароскопического вмешательства через умбиликальный порт с введением 2 дополнительных троакаров, которые располагались в правом и левом нижних квадрантах.

Период исследования начинался с момента индукции анестезии и продолжался 24 ч после операции или до выписки из стационара, если она проходила в течение 24 ч после операции.

УЗ-навигация проводилась аппаратом EZONO 3000 (Германия) с использованием конвексного датчика в стерильных условиях в операционной.

Для оценки эффективности TAP-блока сравнивали потребность в наркотических анальгетиках интраоперационно и в послеоперационном периоде, выраженность болевого синдрома через 2 и 4 ч после операции у пациентов контрольной и основной групп. Выраженность болевого синдрома определяли с помощью визуально-аналоговой шкалы (ВАШ). Уровень седации пациента во время пробуждения и через 2 ч после операции оценивали с помощью шкалы седации Ramsey (1 балл — пациент бодрствует, беспокоен, взволнован, нетерпелив; 6 баллов — пациент спит и не реагирует на раздражители). Для оценки безопасности TAP-блока сравнивали

**Рис. 1.** Наглядное заполнение межфасциального пространства поперечной мышцы живота местным анестетиком.

1 – брюшина, 2 – межфасциальное пространство между поперечной мышцей и внутренней косой мышцей живота, 3 – межфасциальное пространство между наружной и внутренней косыми мышцами живота

изменения гемодинамических параметров и частоту ПОТР и аллергических реакций у пациентов обеих групп. Гемодинамические параметры оценивали при поступлении пациента в операционную, через 3 мин после интубации, на этапе начала фиксации сетки (что приблизительно соответствовало середине операции) и после экстубации.

Статистическая обработка полученных данных проводилась с использованием методов вариационной статистики с помощью программ MicrosoftExcel и MedCalc. Определяли значение среднего арифметического (M) ± стандартное отклонение (δ), медиану. Достоверность различий определяли с помощью t-критерия Стьюдента для малых рядов наблюдения, значимыми считали различия при p≤0,05.

Статистической обработке подвергались следующие параметры:

- количество используемых наркотических анальгетиков интраоперационно;
- потребность в наркотических анальгетиках в послеоперационном периоде;
- выраженность болевого синдрома в конечных точках: после экстубации, через 2 ч и 4 ч после операции;
- частота ПОТР и других последствий анестезиологического пособия;
- изменения гемодинамических параметров интраоперационно.

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Хирургическая тактика у всех пациентов была единообразной, не отмечено ни одного случая ее изменения или интраоперационной конверсии. Среднее время операции в 1-й группе составило 94,95±33,98 мин, во 2-й группе — 78,16±22,35 мин. Различия в длительности оперативного вмешательства не имели связи с анестезиологическим пособием и определялись во многом организационными моментами. Время пробуждения в контрольной группе составило 12,13±3,14 мин, в основной — 10,07±3,32 мин (p=0,014). Однако разница около 2 мин в среднем не имеет клинического значения и линейной корреляции с количеством вводимых опиатных анальгетиков.

Как показано на рисунке 2, количество интраоперационно введенного фентанила в основной группе было статистически значимо ниже, чем в контрольной группе ( $0,4 \pm 0,019$  мг против  $0,94 \pm 0,023$  мг,  $p < 0,0001$ ). Корреляции с длительностью оперативного вмешательства определено не было.

Оценка по шкале Ramsay после экстубации составила у пациентов контрольной и основной групп  $2,0 \pm 0,4$  и  $2,4 \pm 0,1$  балла соответственно ( $p = 0,0009$ ); через 2 ч после операции данный показатель у пациентов контрольной группы составил  $2,0 \pm 0,4$  балла, у пациентов основной группы —  $2,3 \pm 0,1$  балла ( $p = 0,0314$ ).

Основные гемодинамические параметры приведены в таблице 3.

Медиана для САД на этапе фиксации сетки в контрольной группе составила 120 мм рт. ст., в опытной группе — 110 мм рт. ст., после экстубации медиана для САД в контрольной группе равнялась 140 мм рт. ст., в основной группе — 130 мм рт. ст.

ЧСС в момент экстубации была статистически значимо ( $p < 0,0001$ ) ниже у пациентов основной группы по сравнению с данным показателем у пациентов контрольной группы (рис. 3). Отсутствие тенденции к тахикардии у пациентов основной группы свидетельствовало, вероятно, об успешном развитии ТАР-блока и отсутствии выраженного болевого синдрома.

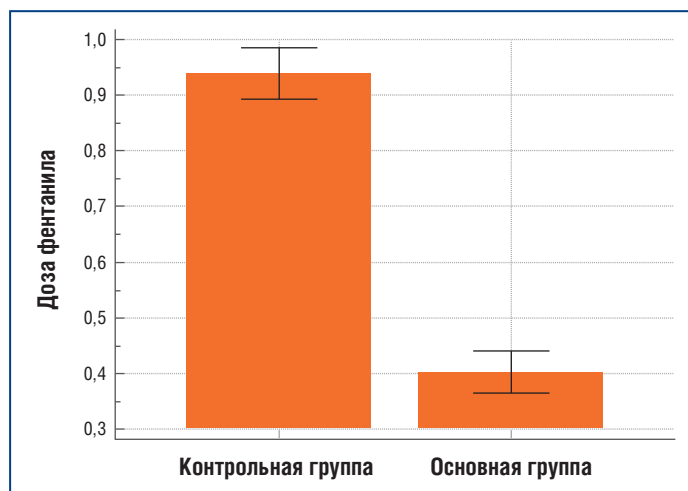
При наблюдении в течение 24 ч было установлено, что 3 пациентам контрольной группы понадобилось введение наркотических анальгетиков, в то время как пациентам основной группы и остальным пациентам контрольной группы по требованию внутримышечно вводили НПВП.

Как показано на рисунке 4А, через 1 ч после операции выраженность боли по ВАШ была статистически значимо ниже у пациентов основной группы по сравнению с данным показателем у пациентов контрольной группы ( $0,8 \pm 0,2$  против  $4,6 \pm 0,4$  балла,  $p < 0,0001$ ). Через 4 ч после операции выраженность боли по ВАШ увеличивалась у пациентов обеих групп (рис. 4Б). У пациентов основной группы выраженность боли по ВАШ через 4 ч после операции составила  $1,6 \pm 0,2$  балла, что было статистически значимо ( $p < 0,0001$ ) ниже, чем у пациентов контрольной группы ( $4,8 \pm 0,3$  балла).

Количество пациентов, у которых развивались ПОТР в послеоперационном периоде, статистически достоверно не различалось между группами и составило в контрольной группе 10 (22,7%) человек, в основной — 7 (15,9%) человек. Аллергических реакций в ходе исследования не зарегистрировали.

## ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Так зачем анестезиологу тратить время на выполнение межфасциального блока перед индукцией в анестезию? Главной целью интраоперационного применения ТАР-блока является уменьшение количества вводимых опиатных анальгетиков. Мы показали, что проведение процедуры непосредственно перед разрезом статистически значимо снизило количество фентанила, использованного интраоперационно. Корреляции с длительностью оперативного вмешательства определено не было. С учетом зависимости силы действия ропивакаина от концентрации можно сделать вывод о том, что применение 0,5% раствора за 10–15 мин до операции позволяет получить желаемый эффект от приме-



**Рис. 2.** Количество вводимого интраоперационно фентанила (мг) в группах исследования. Данные представлены в виде  $M \pm \delta$ ;  $p < 0,0001$

**Таблица 3.** Гемодинамические параметры у пациентов, которым проводилась двусторонняя лапароскопическая герниопластика

Показатель	Контроль-ная группа	Основ-ная группа	P
САД при поступлении в опер.	$140,5 \pm 2,4$	$143,4 \pm 3,2$	$> 0,05$
ДАД при поступлении в опер.	$80,7 \pm 1,2$	$93,7 \pm 17,2$	$> 0,05$
САД после интубации	$122,5 \pm 3,3$	$111,1 \pm 4,5$	0,0442
ДАД после интубации	$72,2 \pm 1,7$	$68,3 \pm 1,7$	$> 0,05$
САД на этапе фиксации сетки	$118,5 \pm 1,7$	$112,4 \pm 3,4$	$> 0,05$
ДАД на этапе фиксации сетки	$74,2 \pm 1,5$	$67,95 \pm 1,7$	$< 0,05$
САД после экстубации	$140,7 \pm 2,1$	$128,6 \pm 2,7$	0,0006
ДАД после экстубации	$78,4 \pm 1,2$	$72,3 \pm 1,5$	$< 0,05$
ЧСС при поступлении в опер.	$65,9 \pm 1,9$	$76,7 \pm 2,6$	$> 0,05$
ЧСС после интубации	$75,6 \pm 2,3$	$69,4 \pm 1,9$	0,0371
ЧСС на этапе фиксации сетки	$73 \pm 1,8$	$63,4 \pm 1,5$	$< 0,05$
ЧСС после экстубации	$81,7 \pm 1,6$	$69,9 \pm 1,6$	$< 0,0001$

**Примечание.** САД – систолическое артериальное давление; ДАД – диастолическое артериальное давление; ЧСС – частота сердечных сокращений. Выполнено межгрупповое сравнение, внутригрупповое сравнение не проводилось. Данные представлены в виде  $M \pm \delta$ .

ния межфасциального блока, сократив время пребывания пациента в операционной или предоперационной до оперативного вмешательства.

Оценка по шкале Ramsay показала, что пробуждение пациентов основной группы происходило с меньшей ажитацией и тревожностью, что, в свою очередь, могло быть обусловлено отсутствием выраженного болевого синдрома.

Известно, что при лапароскопических операциях в условиях карбоксиперитонеума даже у пациентов без сопутствующих соматических заболеваний развиваются изменения основных гемодинамических параметров, связанные с изменением положения пациента и повышением давления в брюшной полости, не считая хирургических манипуляций.



Контрольными точками фиксации изменения гемодинамических параметров были выбраны 4 периода: поступление в операционную, параметры 3 мин после интубации, на этапе фиксации сетки (что приблизительно соответствовало середине операции) и после экстубации. Полученные данные подтверждают доказанное положительное влияние регионарных методик анестезии на тенденции в интраоперационных изменениях гемодинамических параметров. Изменения основных показателей в группе ТАР-блока подвергались меньшим колебаниям и статистически значимо различались в исследуемых группах (рис. 2). Внутригрупповое сравнение показателей АД и ЧСС не проводилось в связи с отсутствием целесообразности. Стабильность показателей гемодинамики в основной группе также косвенно свидетельствует об отсутствии токсического воздействия 0,5% ропивакаина в дозе 200 мг, вводимого межфасциально. Поскольку контроль над параметрами гемодинамики у пациентов с хроническими заболеваниями (не только со стороны сердечно-сосудистой системы) является целевым показателем эффективности проводимого анестезиологического пособия, отсутствие выраженных колебаний параметров гемодинамики можно отнести к несомненному преимуществу межфасциальных блоков.

Другой важной задачей применения ТАР-блока является контроль послеоперационного болевого синдрома. Контрольными точками были выбраны следующие временные интервалы: 1-й и 4-й ч послеоперационного периода. В обоих случаях применение ТАР-блока статистически значимо уменьшало выраженность болевого синдрома ( $p < 0,0001$ ). Регионарные методики анестезии обеспечивают эффективный контроль послеоперационного болевого синдрома, что еще раз подтвердили полученные данные.

Количество пациентов, у которых в послеоперационном периоде развивались ПОТР, в контрольной группе составило 10 (22,7%) человек, в ТАР-группе — 7 (15,9%) человек. Группы не различались по данному показателю. Убедительных данных о том, что частота ПОТР в послеоперационном периоде была связана с применением наркотических анальгетиков, не получено.

Применение регионарных методик с внедрением УЗ-навигации упрощает выполнение манипуляции, сокращает время выполнения процедуры, что особенно важно в urgentных условиях.

## Выводы

Выполнение ТАР-блока с использованием 0,5% раствора ропивакаина билатерально по 20 мл эффективно уменьшает потребность в наркотических анальгетиках в интра- и послеоперационном периоде при проведении лапароскопической двусторонней герниопластики. Применение ТАР-блока статистически значимо уменьшает выраженность болевого синдрома через 1 и 4 ч после операции ( $p < 0,0001$ ) по сравнению с данным показателем у пациентов контрольной группы, которым ТАР-блок не выполняли. Использование ТАР-блока не влияет на частоту ПОТР и не приводит к угнетению гемодинамических параметров, что имеет существенное значение для пациентов пожилого и старческого возраста с сопутствующей сердечно-сосудистой патологией. Межфасциальные блокады, несомненно, эффективны в качестве компонента анестезиологическо-

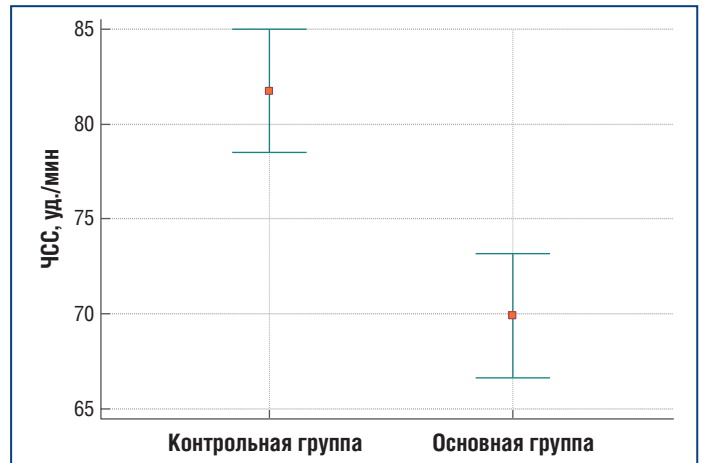


Рис. 3. ЧСС в момент экстубации у пациентов, которым проводилась двусторонняя лапароскопическая герниопластика

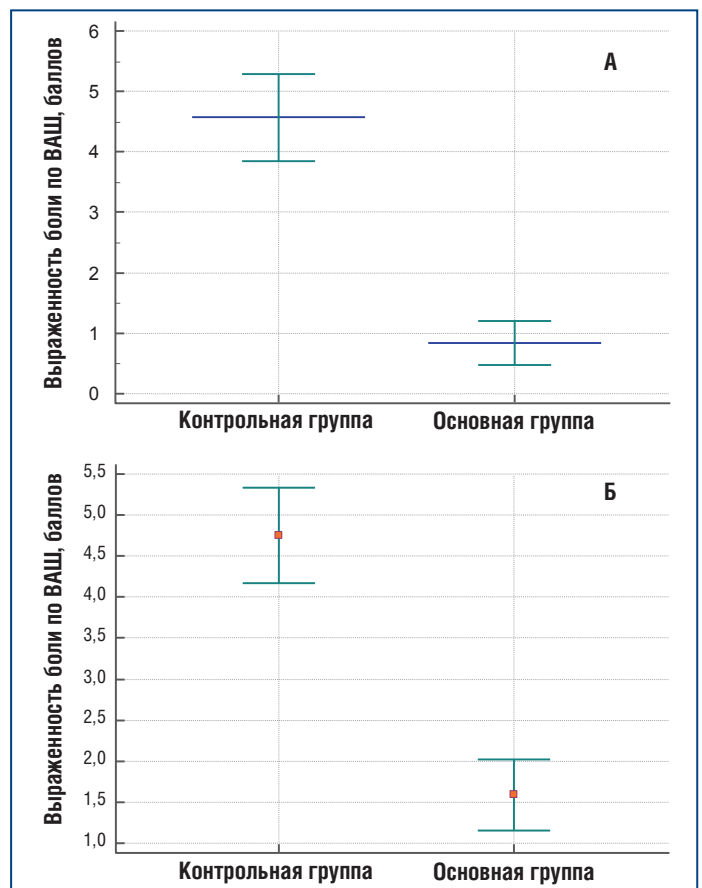


Рис. 4. Выраженность боли, оцениваемая по визуальной аналоговой шкале у пациентов групп исследования через 1 ч (А) и 4 ч (Б) после операции. Данные представлены как  $M \pm \delta$  ( $p < 0,0001$ )

го пособия. Широкое внедрение межфасциальных блокад в анестезиологическую практику при лапароскопических операциях в условиях многопрофильного городского стационара укладывается в концепцию ERAS-протокола, способствуя более быстрому восстановлению в послеоперационном периоде.

Список литературы Вы можете найти на сайте <http://www.rmj.ru>

# Комплексное лечение трофических язв и ран у больных с синдромом диабетической стопы

Д.м.н. В.А. Ступин<sup>1</sup>, Д.м.н. Н.Е. Мантурова<sup>1</sup>, к.м.н. С.В. Горюнов<sup>1,2</sup>, А.И. Привиденцев<sup>1,2</sup>,  
к.м.н. С.Р. Алиев<sup>1,3</sup>

<sup>1</sup>ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва

<sup>2</sup>ГБУЗ «ГКБ № 15 ДЗМ», Москва

<sup>3</sup>ГБУ ГП № 180 ДЗМ, Москва

## РЕЗЮМЕ

**Цель исследования:** оценить эффективность местного лечения сульфатиазолом серебра раневых и язвенных дефектов у больных с синдромом диабетической стопы (СДС) перед реконструктивными пластическими операциями.

**Материал и методы:** в исследование включили 120 пациентов, у которых воспалительный процесс на стопе в результате комплексного лечения имел благоприятное течение с формированием анатомических и функциональных дефектов, находящихся во второй и третьей стадиях раневого процесса. Основную группу составили 58 (48,3%) пациентов, которым назначали сульфатиазол серебра в монотерапии, 62 (51,7%) пациента, которым назначали антибактериальные и дезинфицирующие мази на водорастворимой основе, составили контрольную группу. Препарат сульфатиазол серебра наносили на поверхность раны или язвы тонким слоем 2–3 мм под окклюзионную повязку 1 р./сут.

Возраст пациентов варьировал от 15 до 84 лет, 63,3% (76 больных) составили женщины, мужчины — 36,7% (44 больных). Средний возраст — 55,6±3,8 года. Всем пациентам, включенным в исследование, проводили оценку состояния микрокровотока с определением степени их расстройств. Реконструктивным сосудистым операциям подверглись 52 (43,3%) пациента с нейроишемической формой СДС: из них 37 (30,8%) больным проведена реваскуляризация пораженной нижней конечности путем баллонной ангиопластики, 10 (8,3%) — стентирование пораженных артерий. Только медикаментозная коррекция критической ишемии проводилась у 5 (4,2%) пациентов.

**Результаты исследования:** в основной группе очищение раневых и язвенных дефектов от некрозов и появление воспалительного типа цитограммы отмечено на 4,8±0,8 сут, появление грануляций — к 9,6±0,9 сут. У группы сравнения сроки формирования грануляционной ткани составили 13,4±1,4 сут, воспалительный тип цитограммы зарегистрирован на 7,5±0,6 сут.

**Заключение:** местное применение сульфатиазола серебра в комплексном лечении СДС ускорило сроки подготовки раны и язвы к пластике, восстановления опорной функции конечности.

**Ключевые слова:** синдром диабетической стопы, раневые и язвенные дефекты, комплексное лечение, реконструктивные пластические операции, сульфатиазол серебра.

**Для цитирования:** Ступин В.А., Мантурова Н.Е., Горюнов С.В. и др. Комплексное лечение трофических язв и ран у больных с синдромом диабетической стопы. РМЖ. 2019;11:44–48.

## ABSTRACT

Complex treatment for trophic ulcers and wounds in patients with diabetic foot

V.A. Stupin<sup>1</sup>, N.Ye. Manturova<sup>1</sup>, S.V. Goryunov<sup>1,2</sup>, A.I. Prividentsev<sup>1,2</sup>, S.R. Aliyev<sup>1,3</sup>

<sup>1</sup>Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow

<sup>2</sup>City Clinical Hospital No. 15, Moscow

<sup>3</sup>Outpatient Clinic No. 180, Moscow

**Aim:** to assess the efficacy of topical treatment with silver sulfathiazole for wounds and ulcers in patients with diabetic foot before reconstructive plastic surgery.

**Patients and Methods:** 120 patients aged 15–84 years (mean age 55.6±3.8 years, 63.3% female and 36.7% male) were enrolled in the study. These patients were characterized by the favorable course of diabetic foot (as a result of complex treatment) associated with the development of anatomical and functional defects (stages 2 and 3 of wound healing). 58 patients (48.3%) who received silver sulfathiazole as monotherapy were included in the study group. 62 patients (51.7%) who received water-based antibacterial and antiseptic ointments were included in the control group. A 2–3-mm layer of silver sulfathiazole was applied on the wound or ulcer surface under the occlusive dressing once daily. Microcirculation and the severity of its disorders were assessed in a total of 120 patients. 52 patients (43.3%) with neuroischemic diabetic foot have undergone reconstructive vascular surgery. In particular, revascularization with balloon angioplasty was performed in 37 patients (30.8%) and vascular stenting in 10 patients (8.3%). Pharmacotherapy for critical ischemia was prescribed in 5 patients (4.2%).

**Results:** in the study group, wound and ulcer cleaning and inflammatory type of the cytogram were revealed at day 4.8±0.8 and granulations at day 9.6±0.9. In the control group, inflammatory type of the cytogram was revealed at day 7.5±0.6 and granulations at day 13.4±1.4.

**Conclusions:** topical administration of silver sulfathiazole in the complex treatment for diabetic foot has reduced the time to wound and ulcer plasty as well as the terms of the recovery of limb supportive function.

**Keywords:** diabetic foot, wounds and ulcers, complex treatment, reconstructive plastic surgery, silver sulfathiazole.

**For citation:** Stupin V.A., Manturova N.Ye., Goryunov S.V. et al. Complex treatment for trophic ulcers and wounds in patients with diabetic foot. RMJ. 2019;11:44–48.

## ВВЕДЕНИЕ

Сахарный диабет (СД) — хроническое заболевание, сопровождающееся развитием сосудистых осложнений. По данным ВОЗ, в настоящее время в мире СД болеют 285 млн человек. Прогнозы показывают, что к 2025 г. количество больных СД достигнет 380 млн человек, а к 2035 г. — 600 млн. В настоящее время в России количество больных СД составляет 3 121 318 человек, из них 40–60% уже имеют поздние осложнения [1–3]. Известно, что СД является фактором риска для множества хронических заболеваний и одной из ведущих причин инфарктов, инсультов, почечной недостаточности, слепоты, долго не рубцующихся ран и ампутации нижних конечностей [4]. Если сегодня осложнения СД ежегодно являются причиной не менее 1,6 млн смертей в мире [5], то через 10 лет эта цифра удвоится. В России смертность от СД 1 типа составляет 2,1 на 100 тыс. населения, при СД 2 типа — 60,3 на 100 тыс. [1].

Лидирующее положение среди всех осложнений СД принадлежит синдрому диабетической стопы (СДС), встречаемому у 20–80% больных в возрасте от 20 до 75 лет. Актуальность медико-социальной проблемы СД связана с высокой прогрессирующей распространенностью, инвалидизацией и возрастающей смертностью этих больных [1, 2, 6, 7].

В связи с актуальностью лечения хирургической инфекции больных СД СДС выделен в качестве самостоятельной нозологии (доклад исследовательской группы ВОЗ 1997 г. по теме «Сахарный диабет»). СДС — это патологическое состояние стоп больного СД, которое возникает на фоне поражения периферических нервов, сосудов, кожи и мягких тканей, костей, суставов и проявляется острыми и хроническими язвами, костно-суставными поражениями и гнойно-некротическими процессами.

Чаще всего осложнениям СДС предшествуют язвенные поражения. Наибольшая частота язв стоп зафиксирована в возрасте 45–64 лет, язвенно-некротические формы, нередко приводящие к ампутациям, развиваются в 15% случаев СДС [6].

Лидирующей причиной нетравматических ампутаций нижних конечностей является СДС, составляющий 50–70%. Гнойно-некротические процессы на стопе развиваются еще чаще, достигая 15% у больных СД [8, 9]. Длительно незаживающие язвы или раны становятся причиной развития гнойно-воспалительных осложнений, повторных госпитализаций и оперативного лечения [9–11]. В результате хирургического лечения у больных с СДС остаются различные раневые дефекты, которые переходят в длительно незаживающие язвы [12].

Факторы, влияющие на результат лечения язвенных и раневых дефектов стоп при СДС (ишемия, нейропатия, инфекция), имеют невысокое прогностическое значение [3, 13–16].

Лечение инфицированных ран ног составляет ¼ всех диабетических госпитализаций в США и Великобритании. Ориентировочная стоимость первичного лечения СДС в США составляет 4595 долл. и почти 28 тыс. долл. в течение 2 лет после постановки диагноза [17].

В результате консервативного лечения добится первичного заживления язвенного дефекта удастся в 63–81% случаев, необходимость ампутации при длительном лечении на различных уровнях конечности возникает у 14–24% пациентов, летальность достигает 5–13%. Эти цифры говорят об актуальности проблемы повышения

эффективности лечения больных СД, имеющих хронические раны и язвы нижних конечностей [17, 18].

На заживление язвенных дефектов стоп у больных СД влияет множество факторов: периферическая нейропатия (сенсорная, моторная, автономная); факторы, предрасполагающие к нарушению макроциркуляции: метаболизм (нарушение липидного обмена, гипергликемия, повышение уровня свободных радикалов, гиперкоагуляция, гиперинсулинемия, протеинурия), зависимость от конституции (возраст, пол, ожирение, наследственность), курение, хроническая почечная недостаточность (гемодиализ), прием таких лекарственных препаратов, как  $\beta$ -блокаторы, тиазидные диуретики; нарушение микроциркуляции; инфекция; длительность течения СД; наличие длительно незаживающего язвенного дефекта; предшествующая ампутация [12, 14, 19]. Частота заживления в зависимости от типа дефектов варьирует от 57 до 94% [20].

Большинство авторов придерживаются консервативного подхода к лечению СДС, однако длительность такой терапии составляет долгие месяцы. По мнению многих авторов, стандартные схемы местной медикаментозной терапии раневых и язвенных дефектов малоэффективны. Требуется всесторонняя оценка эффективности использования современных перевязочных средств для местной терапии хронических ран и язв у больных с СДС [5, 6, 12, 17, 18].

Разнообразные клинические исследования показали высокую эффективность препаратов на основе ионизирующего серебра в лечении гнойно-некротических осложнений при СДС. Местная терапия в лечении хронических ран и язв сульфатиазолом серебра основана на высокой противомикробной активности в отношении грамположительных и грамотрицательных бактерий, различных резистентных к антибиотикам микроорганизмов, активизации регенераторных процессов в ране [18, 21, 22]. В России единственным препаратом с данным действующим веществом является Аргосульфан® [23].

Улучшение результатов комплексного консервативного лечения раневых и язвенных дефектов стопы при СД в настоящее время связывают с сохранением опорной функции пораженной конечности.

**Цель работы** — оценить эффективность местного лечения сульфатиазолом серебра раневых и язвенных дефектов у больных с СДС перед реконструктивными пластическими операциями.

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В исследование включили 120 пациентов, у которых воспалительный процесс на стопе в результате комплексного лечения имел благоприятное течение с формированием анатомических и функциональных дефектов, находящихся во второй и третьей стадиях раневого процесса.

Основную группу составили 58 (48,3%) пациентов, которым назначали сульфатиазол серебра в монотерапии. 62 (51,7%) пациента, которым назначали антибактериальные и дезинфицирующие мази на водорастворимой основе, составили контрольную группу. Сульфатиазол серебра наносили на поверхность раны или язвы тонким слоем 2–3 мм под окклюзионную повязку 1 р./сут.

В исследуемых группах СД 2 типа выявлен у 94 пациентов (78,3%), СД 1 типа — у 26 больных (21,7%). Средние



сроки заболевания до момента диагностики СД составили 7,6±2,3 года. Возраст пациентов варьировал от 15 до 84 лет, основная часть больных (72,6%) — трудоспособного возраста (от 25 до 65 лет). Женщин было 63,3% (76 больных), мужчин — 36,7% (44 больных). Средний возраст — 55,6±3,8 года. В обеих группах большинство составили пациенты с нейроишемической формой СДС (НИФ СДС) — 87 человек (72,5%), нейропатическая форма СДС отмечена у 33 (27,5%) пациентов. Сопутствующая патология в виде ишемической болезни сердца, цереброваскулярной болезни, патологии опорно-двигательного аппарата, ожирения наблюдалась у 45% больных.

Со 2-й степенью поражения стопы по F.W. Wagner наблюдали 52 (43,3%) больных, с 3-й степенью — 68 больных (56,7%). Средняя площадь поражения составила 38,35±11,5 см<sup>2</sup>.

Комплексная консервативная терапия включала антибактериальные препараты, аналоги простагландина E<sub>1</sub>, антикоагулянты или низкомолекулярные гепарины, разгрузку пораженной конечности и местное лечение. Всем пациентам, как оперированным по поводу осложнений СДС, так и получающим консервативное лечение, назначали инсулинотерапию. Для лечения использовали инсулин короткой и средней продолжительности действия.

В клинической практике применялась классификация University Texas San Antonio (UTSA) (Frykberg R.G., Zvonis T., Armstrong D.G., 2006) (табл. 1), которая связывает глубину поражения с ишемией и инфекцией. UTSA-классификация используется во многих международных диабетических центрах, т. к. учитывает все важные элементы патогенеза диабетической язвы: инфекцию, ишемию и глубину гнойно-некротического процесса.

У всех больных при первичной хирургической обработке гнойного очага проводили посев отделяемого на микрофлору, определяли уровень микробной обсемененности и чувствительность микрофлоры к антибиотикам. Повторяли посевы из раны через каждые 3–5 сут, а также во время повторных хирургических обработок, перед выполнением кожно-пластической операции.

Одновременно с посевом при необходимости осуществляли микроскопическое исследование мазков-отпечатков из глубины раны, окрашенных по Граму.

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Реконструктивным сосудистым операциям подверглись 52 (43,3%) пациента с НИФ СДС: из них 37 (30,8%) проведена реваскуляризация пораженной нижней конечности путем баллонной ангиопластики, 10 (8,3%) — стентирование пораженных артерий. Только медикаментозная коррекция критической ишемии проводилась у 5 (4,2%) пациентов.

При первичных бактериологических исследованиях получена полимикробная флора с преобладанием грамположительных бактерий (*Staphylococcus aureus*, *Streptococcus spp.*), бактерий семейства *Enterobacteriaceae* (*E. coli*, *Klebsiella spp.* и др.) и анаэробов, обсемененность ран составила 10<sup>5</sup>–10<sup>8</sup> КОЕ/г у 87% больных. Моноинфекции, представленные грамположительными бактериями (*Staphylococcus aureus*, *Streptococcus spp.*), выявлены в 13% случаев.

После проведения курса противовоспалительной антибактериальной терапии совместно с местным лечением микробиологическая картина менялась в обеих группах исследуемых (табл. 2).

**Таблица 1.** Распределение больных с СДС по степени тяжести инфекции и ишемии

Группа \ Степень	Основная (n=58)		Контрольная (n=62)		Всего:
	В (инфекция)	С (ишемия)	В (инфекция)	С (ишемия)	
0	–	–	–	–	0
1	–	–	–	–	0
2	12 (10,0%)	14 (11,7%)	11 (9,2%)	15 (12,5%)	52 (43,3%)
3	10 (8,3%)	22 (18,3%)	17 (14,2%)	19 (15,8%)	68 (56,7%)
Итого:	22 (18,3%)	36 (30,0%)	28 (23,4%)	34 (28,3%)	120 (100%)

Примечание. Уровень достоверности различий между группами  $p > 0,05$ .

Мы изучили качественный и количественный состав микрофлоры после комплексного лечения, перед выполнением кожной пластики, опираясь на данные, полученные до и во время выполнения пластического закрытия раны. Количество *Pseudomonas spp.* до кожной пластики составило 10,7%, *Proteus spp.* — 2,4%, *Acinetobacter spp.* — 8,3%, *Klebsiella spp.* — 3,1%, анаэробы не определялись. Как видно, количество в посевах грамотрицательной флоры заметно преобладало. Так, *Pseudomonas spp.* высеивалась у 14,1% оперированных из основной группы, *Proteus spp.* — у 3,7%, *Acinetobacter spp.* — у 10,4%, *Klebsiella spp.* — у 5,2%, анаэробы не определялись. Число посевов с отрицательным результатом увеличилось до 27,4%. Микробные ассоциации были выявлены только у 8% больных. Результаты бактериологического анализа у больных контрольной группы оценивали на момент полного разрешения гнойно-воспалительного процесса. После купирования воспалительного процесса уровень микробной обсемененности раневой поверхности в большинстве случаев не превышал 10<sup>5</sup> микробных тел в 1 г ткани и в среднем составлял  $lg 3,86 \pm 1,04$ .

В 1-е сут стационарного лечения у 80 больных (66,7%) преобладал воспалительный тип цитогаммы. С начала использования в местной терапии сульфатаиозола серебра очищение раневых и язвенных дефектов от некрозов

**Таблица 2.** Категории микробиологического ответа после комплексной терапии

Категория \ Группа больных	Основная	Контрольная	Всего
	Основная	Контрольная	
Элиминация	53 (91,3%)	41 (66,1%)	94 (78,3%)
Персистенция	2 (3,4%)	7 (11,3%)	9 (7,5%)
Суперинфекция	1 (1,7%)	8 (12,9%)	9 (7,5%)
Контаминация	2 (3,4%)	6 (9,7%)	8 (6,7%)
Итого:	58 (100%)	62 (100%)	120 (100%)

Примечание. Уровень достоверности различий между группами  $p > 0,05$ .

и появление воспалительного типа цитограммы у больных основной группы отмечено на 4,8+0,8 сут ( $p < 0,05$ ). Сульфатазол серебра поддерживал на поверхности раневых и язвенных дефектов умеренно влажную среду. У пациентов в основной группе появление грануляций отмечено к 9,6+0,9 сут ( $p < 0,05$ ) лечения. У пациентов группы сравнения сроки формирования грануляционной ткани были значительно дольше и составили 13,4+1,4 сут ( $p < 0,01$ ).

У пациентов группы сравнения, получавших стандартную местную терапию, воспалительный тип цитограммы зарегистрирован на 7,5+0,6 сут ( $p < 0,05$ ) стационарного лечения. По мере разрешения воспалительного и ишемического процесса, при комплексном консервативном лечении цитологическая картина менялась. На фоне лечения гнойно-воспалительного процесса сменялись фазы раневого процесса — из первой во вторую. К моменту проведения кожной пластики у 83 (69,2%) больных наблюдались регенераторные типы цитограмм, у 37 (30,8%) больных выявлен воспалительно-регенераторный тип ( $p < 0,048$ ) (табл. 3).

**Таблица 3.** Типы цитограмм у больных основной и контрольной групп после купирования воспаления, во 2-ю фазу раневого процесса

Тип цитограмм	Основная группа (n=58)	Контрольная группа (n=62)
Воспалительно-регенераторный	13 (22,4%)	24 (38,7%)
Регенераторный	45 (77,6%)	38 (61,3%)
Всего	58 (100%)	62 (100%)

После купирования воспаления, очищения раневых и язвенных дефектов у 13,8% ( $n=8$ ) больных в основной группе язвенные и раневые дефекты зажили самостоятельно в сроки 28,8+7,5 сут ( $p < 0,05$ ). В группе сравнения у 22,5% больных ( $n=14$ ) сроки заживления ран и язв составили 54,8+4,7 сут ( $p < 0,05$ ). Средняя площадь раневых дефектов достигла 11,8+3,5 см<sup>2</sup>.

Остальным 81,7% ( $n=98$ ) пациентов с раневыми и язвенными дефектами разной локализации на стопе были выполнены реконструктивно-восстановительные операции.

Пластика раны с помощью только местных тканей выполнена 39 (39,8%) больным. Пластика местными тканями с перемещением кожных лоскутов выполнена большинству пациентов — 27 (27,5%). Остальным 14 (14,3%) больным закрывали дефекты с помощью ротационных кожных лоскутов, дермотензии. Средняя площадь дефекта составила 30,25+9,6 см<sup>2</sup>. Оптимальными условиями для пластики местными тканями мы считали кровоток магистрального и измененного магистрального типа; показатели тканевой перфузии краев раны — более 1 пф. ед., TcrO<sub>2</sub> ≥ 30 мм рт. ст.

Пластика раневых и язвенных дефектов свободным кожным лоскутом выполнена 18 (18,4%) больным. Площадь раневого дефекта в среднем составила 14+8,4 см<sup>2</sup>.

При изолированной андрогензависимой дерматопатии полное приживление свободного кожного лоскута отмечено у 15 (83,3%) из 18 больных. Лизис до 50% площади кожи выявлен у 2 (11,1%) пациентов, лизис больше 50% площади лоскута — у 1 (5,5%). Частичное отторжение кожного лоскута наблюдалось у 2 (11,1%) больных.

# Аргосульфан®



**Аргосульфан® — для лечения ран!**



**Содержит ионы серебра**



**Двойное действие — ранозаживляющее и противомикробное\***



**Способствует заживлению без образования грубого рубца\*\***

Рег. уд.: П N014888/01 от 24.04.2009. RUS-DRM-ARG-NON-03-2018-1078\_updated. Реклама. \*Аргосульфан® — антибактериальный препарат местного применения, способствующий заживлению ран (Инструкция по медицинскому применению препарата Аргосульфан). \*\*Третьякова Е.И. Комплексное лечение длительно незаживающих ран разной этиологии. Клиническая дерматология и венерология, №3, 2013.

**ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ. НЕОБХОДИМО ОЗНАКОМИТЬСЯ С ИНСТРУКЦИЕЙ ИЛИ ПРОКОНСУЛЬТИРОВАТЬСЯ СО СПЕЦИАЛИСТОМ**



Несмотря на развитие осложнений в ближайшем послеоперационном периоде, хороший результат лечения был отмечен у 93 (77,5%) пациентов. В результате пластики местными тканями удалось сформировать плотный рубец, что позволило сохранить опорную функцию стопы у 32 (82,0%) из 39 больных, у которых применялся данный способ кожной пластики.

Вторичные дефекты сформировались у 14 (14,2%) больных. Нагноение раны выявлено у 5 (5,1%) больных, расхождение швов — у 4 (4,0%), ишемия лоскута с развитием краевого некроза — у 4 (4,0%), полный некроз лоскута — у 1 (1,0%) пациента. Частичное заживление ран, не требующее повторной кожной пластики, отмечено у 7 (7,1%) больных. Из них 5 (5,1%) пациентов выписаны с открытыми дефектами, которые самостоятельно зажили в сроки от 7 до 23 дней.

Количество осложнений, развившихся в раннем послеоперационном периоде, зависело от степени компенсации микроциркуляции. При компенсированном кровотоке нам удалось получить малое количество осложнений, которые были отмечены у 3 (3,0%) больных, при субкомпенсированном кровотоке — большее количество осложнений, при котором отмечалось худшее заживление ран и приживление лоскутов, — у 16 (16,3%) больных.

В группе больных, получавших сульфатазол серебра, отмечено сокращение сроков стационарного лечения перед кожно-пластическими операциями на 3,8±0,5 сут, уменьшение площади раневых и язвенных дефектов.

У 2 (1,6%) больных, получавших сульфатазол серебра, отмечено появление аллергической реакции в виде крапивницы и зуда, что послужило поводом для отмены данного препарата у больных.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Развитие осложнений после кожно-пластических операций связано с пролонгированной ишемией. Местное применение сульфатазола серебра в комплексном лечении язвенных и раневых дефектов стопы, развившихся в результате тяжелых гнойно-некротических поражений на фоне СДС, ускорило регенераторно-репаративный процесс в ранах, сократило сроки госпитализации, позволило в ранние сроки подготовить раны и язвы к пластике, восстановить опорную функцию конечности. Это создает предпосылки для скорейшей физической и социальной реабилитации больного и значительно снижает затраты на лечение.

### Благодарность

Компания «Валеант» поддерживала техническую редакцию статьи и обеспечивала взаимодействие между авторами настоящей публикации.

### Литература

1. Галстян Г.Р., Викулова О.К., Исаков М.А. и др. Эпидемиология синдрома диабетической стопы и ампутаций нижних конечностей в Российской Федерации по данным Федерального регистра больных сахарным диабетом (2013–2016 гг.). Сахарный диабет. 2018;21(3):170–177. [Galstyan G.R., Vikulova O.K., Isakov M.A. et al. Epidemiology of diabetic foot syndrome and lower limb amputations in the Russian Federation according to the Federal register of diabetes patients (2013–2016). Diabetes mellitus. 2018;21(3):170–177 (in Russ.).]
2. Дедов И.И., Шестакова М.В., Викулова О.К. Эпидемиология сахарного диабета в Российской Федерации: клинико-статистический анализ по данным Федерального регистра сахарного диабета. Сахарный диабет. 2017;20(1):13–41. [Dedov I.I., Shestakova M.V., Vikulova O.K. Epidemiology of diabetes mellitus in the Russian Federation: clinical and statistical analysis according to the Federal register of Diabetes Mellitus. Diabetes mellitus. 2017;20(1):13–41 (in Russ.).]

3. Ступин В.А., Силина Е.В., Корейба К.А., Горюнов С.В. Синдром диабетической стопы (эпидемиология, патофизиология диагностика и лечение). М.: Литтерра; 2019. [Stupin V.A., Silina E.V., Koreyba K.A., Goryunov S.V. Diabetic foot syndrome (epidemiology, pathophysiology, diagnosis and treatment). M.: Litterra; 2019 (in Russ.).]
4. Мантурова Н.Е., Петерсен Е.В., Трусова И.А. и др. Современные тенденции регенеративных технологий для дерматокосметологии и пластической хирургии. Экспериментальная и клиническая дерматокосметология. 2014;(3):40–43. [Manturova N.E., Petersen E.V., Trusova I.A. et al. Current trends in regenerative technologies for dermatocosmetology and plastic surgery. Experimental and clinical dermatocosmetology. 2014;(3):40–43 (in Russ.).]
5. Bordianu A., Bobircă F., Pătrașcu T. Skin Grafting in the Treatment of Diabetic Foot Soft Tissue Defects. Chirurgia (Bucur). 2018;113(5):644–650.
6. Митиш В.А., Пасхалова Ю.С., Ерошкин И.А. и др. Гнойно-некротические поражения при ирришемической форме синдрома диабетической стопы. Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. 2014;(1):48–53. [Mitish V.A., Paskhalova, Y.S., Eroshkin I.A. et al. Purulent necrotic lesions in the neuroischemic form of diabetic foot syndrome. Surgery. Magazine them. N.I. Pirogov. 2014;(1):48–53 (in Russ.).]
7. Bakker K., Apelqvist, J., Lipsky, B.A., Van Netten J.J. International Working Group on the Diabetic Foot. The 2015 IWGDF guidance documents on prevention and management of foot problems in diabetes: development of an evidence-based global consensus. Diabetes Metab. Res. Rev. 2016;(32):2–6.
8. Jang M.Y., Hong J.P., Bordianu A. et al. Using a contradictory approach to treat a wound induced by hematoma in a patient with antiphospholipid antibody syndrome using negative pressure wound therapy. Low Extrem. Wounds. 2015;14(3):303–306.
9. Singh N., Armstrong D.G., Lipsky B.A. Preventing foot ulcers in patients with diabetes. JAMA. 2005;(293):217–228.
10. Корейба К.А., Ключкин А.Р., Минабутдинов Е.А. Математическая модель управляемой регенерации тканей у пациентов с синдромом диабетической стопы. Вестник современной клинической медицины. 2018;11(5):51–54. [Koreyba K.A., Klyushkin A.R., Minabutdinov E.A. A mathematical model of controlled tissue regeneration in patients with diabetic foot syndrome. Bulletin of modern clinical medicine. 2018;11(5):51–54 (in Russ.).]
11. Stupin V.A., Silina E.V., Zhidkih S.Y. et al. Efficiency and safety of collagen biomaterial in treatment of diabetic foot syndrome. Journal of Pharmaceutical Science Sand Research. 2017;9(5):732–736.
12. Юсупова Ш., Набиев М.Х., Сайхунув К.Д. Сравнительный анализ результатов комплексного оперативно-медикаментозного лечения больных с осложненными формами синдрома диабетической стопы. Вестник Авиценны. 2017;19(2):203–208. [Yusupova Sh., Nabiev M. Kh., Saykhunov K.D. Comparative analysis of the results of a comprehensive operative-medical treatment of patients with complicated forms of diabetic foot syndrome. Bulletin of Avicenna. 2017;19(2):203–208 (in Russ.).]
13. Игнатъева В.И., Авксентьева М.В., Галстян Г.Р. и др. Моделирование клинико-экономических аспектов оказания медицинской помощи больным с синдромом диабетической стопы в Российской Федерации. Медицинские технологии. Оценка и выбор. 2014;4(18):45–59. [Ignatiev V.I., Avksentieva M.V., Galstyan G.R. et al. Modeling the clinical and economic aspects of providing medical care to patients with diabetic foot syndrome in the Russian Federation. Medical Technologies. Rating and selection. 2014;4(18):45–59 (in Russ.).]
14. Alavi A., Sibbald R.G., Mayer D. et al. Diabetic foot ulcers: Part I. Pathophysiology and prevention. J Am Acad. Dermatol. 2014;70(1):1–18.
15. Аникин А.И. Значение оценки микроциркуляторных нарушений в хирургическом лечении гнойно-некротических поражений при синдроме диабетической стопы: дис. ... канд. мед. наук. М., 2009. [Anikin A.I. The value of assessing microcirculatory disorders in the surgical treatment of purulent necrotic lesions in diabetic foot syndrome: thesis. M., 2009 (in Russ.).]
16. Зайцева Е.Л., Токмакова А.Ю., Шестакова М.В. и др. Изучение влияния различных методов местного лечения на заживление ран у пациентов с нейропатической и нейроишемической формой синдрома диабетической стопы. Вестник Российской академии медицинских наук. 2016;71(6):466–471. [Zaitseva E.L., Tokmakova A.Y., Shestakova M.V. et al. Study of the effect of various local treatment methods on wound healing in patients with a neuropathic and neuroischemic form of diabetic foot syndrome. Bulletin of the Russian Academy of Medical Sciences. 2016;71(6):466–471 (in Russ.).]
17. Nickerson D.S. Improving outcomes in recurrent and other new foot ulcers after healed plantar forefoot diabetic ulcer. Wound Repair and Regeneration. 2018;26(1):108–109.
18. Иванов Д.П., Серебрякова О.В., Иванов П.А. Синдром диабетической стопы: классификация и диагностика ишемической формы, современное состояние вопроса. Забайкальский медицинский вестник. 2018;4:111–122. [Ivanov D.P. Serebryakova O.V., Ivanov P.A. Diabetic foot syndrome: classification and diagnosis of ischemic form, current state of the issue. Trans-Baikal Medical Bulletin. 2018;4:111–122 (in Russ.).]
19. Дибиров М.Д., Гаджимурадов Р.У., Халидов О.Х. и др. Современный подход к лечению гнойно-некротических осложнений синдрома диабетической стопы. Московская медицина. 2017;2(21):51–52. [Dibirov M.D., Gadzhimuradov R.U., Khalidov O. Kh. et al. A modern approach to the treatment of purulent-necrotic complications of diabetic foot syndrome. Moscow Medicine. 2017;2(21):51–52 (in Russ.).]
20. Комелягина Е.Ю., Анциферов М.Б. Синдром диабетической стопы: междисциплинарный подход к ведению больных. Эндокринология: новости, мнения, обучение. 2017;4(21):26–32. [Komelyagina E.Y., Antsiferov M.B. Diabetic foot syndrome: an interdisciplinary approach to patient management. Endocrinology: news, opinions, training. 2017;4(21):26–32 (in Russ.).]

Полный список литературы Вы можете найти на сайте <http://www.rmj.ru>



## ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

Каприн А.Д., академик РАН, д.м.н., профессор

## РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

**Бабанов С.А.**, д.м.н., профессор, зав. каф. профессиональных болезней и клинической фармакологии, ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России

**Гладышев Д.В.**, д.м.н., зам. глав. врача по хирургии, СПб ГБУЗ «Городская больница №40», Санкт-Петербург

**Древаль А.В.**, д.м.н., профессор, зав. каф. эндокринологии, ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского, Москва

**Дутов В.В.**, д.м.н., профессор, зав. каф. урологии ФУВ ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского, Москва

**Ефремов Е.А.**, д.м.н., зав. отделом андрологии и репродукции человека НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина — филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, Москва

**Заплатников А.Л.**, д.м.н., профессор, кафедра педиатрии, ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, Москва

**Иванов С.А.**, д.м.н., профессор, директор МРНЦ им. А.Ф. Цыба – филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, Обнинск

**Карпов Ю.А.**, д.м.н., профессор, руководитель отдела ангиологии, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Минздрава России, Москва

**Кириенко А.И.**, академик РАН, д.м.н., профессор, кафедра факультетской хирургии №1 ЛФ ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва

**Куташов В.А.**, д.м.н., профессор, зав. каф. психиатрии и неврологии ИДПО ФГБОУ ВО «Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко» Минздрава России

**Лещенко И.В.**, д.м.н., профессор, кафедра фтизиатрии и пульмонологии ФПК и ПП, ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, Екатеринбург

**Логотова Л.С.**, д.м.н., профессор, заместитель директора по научной работе, ГБУЗ МО МОНИИАГ, Москва

**Маркова Т.П.**, д.м.н., профессор, кафедра клинической иммунологии и аллергологии, ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России, Москва

**Минушкин О.Н.**, д.м.н., профессор, зав. каф. гастроэнтерологии, ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента Российской Федерации, Москва

**Олисова О.Ю.**, д.м.н., профессор, зав. каф. кожных болезней, ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва

**Пирадов М.А.**, академик РАН, д.м.н., профессор, директор, ФГБНУ «Научный центр неврологии», Москва

**Свистушкин В.М.**, д.м.н., профессор, зав. каф. болезней уха, горла и носа, ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва

**Федоскова Т.Г.**, д.м.н., зав. лабораторией молекулярных механизмов аллергии, ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России, Москва

**Чичасова Н.В.**, д.м.н., профессор, кафедра ревматологии ИПО, ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва

**Яковлев С.В.**, д.м.н., профессор, кафедра госпитальной терапии № 2 ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва

## РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

**Аведисова А.С.**, д.м.н., профессор, руководитель отдела терапии психических и поведенческих расстройств ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и наркологии им. В.П. Сербского» Минздрава России, Москва

**Анциферов М.Б.**, д.м.н., профессор каф. эндокринологии ФГБОУ ДПО РМАНПО, Москва

**Арутюнов Г.П.**, член-корр. РАН, д.м.н., профессор, зав. каф. пропедевтики внутренних болезней, общей физиотерапии и лучевой диагностики ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва

**Барбараш О.Л.**, член-корр. РАН, д.м.н., профессор, директор ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово

**Бельская Г.Н.**, д.м.н., профессор, зав. каф. неврологии ФПИДПО ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, Челябинск

**Гепле Н.А.**, д.м.н., профессор, зав. каф. детских болезней ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва

**Игнатова Г.Л.**, д.м.н., профессор, зав. каф. терапии ФПИДПО ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, Челябинск

**Колобухина Л.В.**, д.м.н., профессор, руководитель лаборатории респираторных вирусных инфекций с апробацией лекарственных средств Института вирусологии им. Д.И. Иванова ФГБУ «Национальный исследовательский центр эпидемиологии и микробиологии им. Н.Ф. Гамалеи», Москва

**Козлов Р.С.**, д.м.н., профессор, директор НИИ антимикробной химиотерапии ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России

**Кривобородов Г.Г.**, д.м.н., профессор, кафедра урологии и андрологии ЛФ ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва

**Парфенов А.И.**, д.м.н., профессор, руководитель отдела патологии кишечника ГБУЗ Московский клинический научно-практический центр им. А.С. Логинова ДЗМ, Москва

**Рязанцев С.В.**, д.м.н., профессор, зам. директора по научной и координационной работе ФГБУ «Санкт-Петербургский НИИ уха, горла, носа и речи» Минздрава России

**Серов В.Н.**, академик РАН, д.м.н., профессор ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова» Минздрава России, Москва

**Туровский А.Б.**, д.м.н., старший научный сотрудник ГБУЗ «Научно-исследовательский клинический институт оториноларингологии им. Л.И. Свержевского» ДЗМ, Москва

**Фриго Н.В.**, д.м.н., заместитель директора по научной работе ГБУЗ «Московский научно-практический центр дерматовенерологии и косметологии» ДЗМ, Москва

**Хасанов Р.Ш.**, член-корр. РАН, д.м.н., профессор, директор Приволжского филиала ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Казань

**Шляпников С.А.**, д.м.н., профессор, руководитель Городского центра тяжелого сепсиса ГБУ «Санкт-Петербургский НИИ скорой помощи им. И.И. Джанелидзе»

**Шостак Н.А.**, д.м.н., профессор, зав. каф. факультетской терапии им. академика А.И. Нестерова, ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва

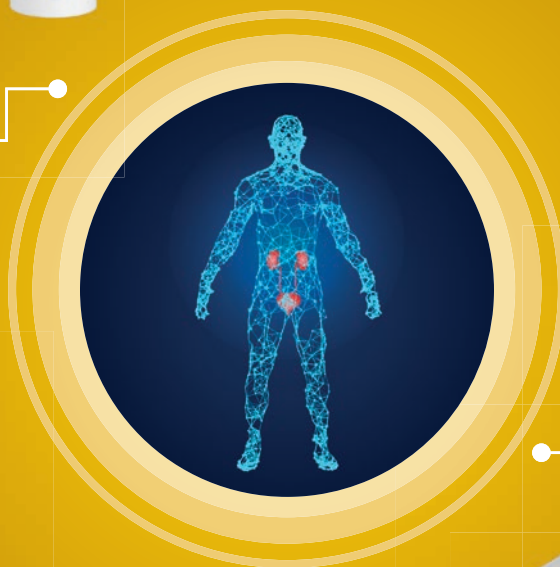
# ЛЕЧЕНИЕ УРОЛОГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ



## БЛЕМАРЕН®

Лечение и профилактика  
нефроуролитиаза

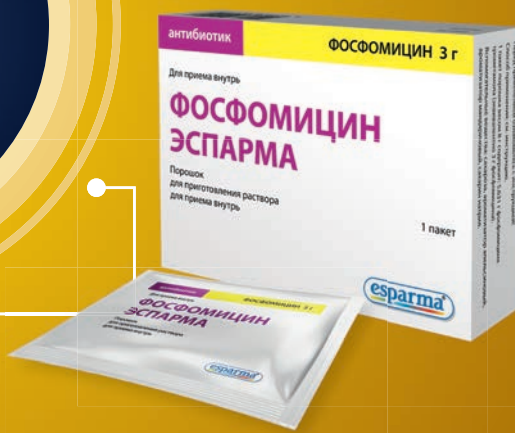
- Индивидуальный подбор дозы
- Тест-полоски для определения pH мочи в комплекте



## ЭСПАРОКСИ®

Лечение инфекций  
мочеполовой системы

- Широкий спектр действия
- Активен в отношении внутриклеточных возбудителей



## ФОСФОМИЦИН ЭСПАРМА

При остром неосложненном цистите

- Короткий курс лечения: всего 1 пакетик
- Детям с 12 лет

