

УРОЛОГИЯ/ХИРУРГИЯ

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

Персонализированная терапия больных с ДГПЖ в сочетании с хроническим простатитом; комплексное лечение постиммобилизационной тугоподвижности голеностопного сустава

ЛЕКЦИИ

Возможности использования МРТ в диагностике гемодинамических нарушений при патологии сосудистого русла нижних конечностей

КЛИНИЧЕСКИЕ НАБЛЮДЕНИЯ

Опыт лечения гиперактивного мочевого пузыря; хирургическое лечение пациентки с гигантской нейрофибромой промежности



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

Древалъ 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, зав. каф. неонатологии, кафедра педиатрии, проректор по учебной работе, 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 ФГАОУ 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

Мишушкин 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 ФГАОУ 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 ФГАОУ 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, ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва

РМЖ

№ 13, 2020

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

главный редактор

А.Д. Каприн

шеф-редактор

Ж.Г. Оганезова

медицинский редактор

М.В. Челюканова

редактор-корректор

В.Н. Калинина

директор по развитию

А.М. Шутая

коммерческий директор

О.В. Филатова

отдел рекламы

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. Электrozаводская, д. 20, стр. 3

Тираж 50 000 экз. Заказ № 286710

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

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 2018 – 0,628

▲ – на правах рекламы

Дата выхода в свет

16.12.2020

Содержание

УРОЛОГИЯ

Персонализированная комплексная терапия больных с доброкачественной гиперплазией предстательной железы в сочетании с хроническим простатитом

И.И. Баранников, А.В. Кузьменко,

В.В. Кузьменко, Т.А. Гяургиев

2

Диагностика и лечение пациентов с инфертильностью, развившейся на фоне хронического простатита

А.А. Шевырин

6

Особенности лечения пациентов с мужским фактором бесплодия в условиях пандемии COVID-19

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

10

Опыт лечения гиперактивного мочевого пузыря: клинические наблюдения

Р.В. Салюков, Ю.Р. Салюкова, М.В. Фролова

14

Клинические эффекты и механизм действия препаратов в урологии: все ли мы знаем? (Пост-релиз)

20

ХИРУРГИЯ

Анализ эффективности вариантов локального использования гомеопатического препарата при дорсопатиях

Л.Г. Агасаров

24

Комплексное лечение постиммобилизационной тугоподвижности голеностопного сустава

В.Е. Ершов, А.В. Кривова, В.П. Захаров

28

Возможности МРТ-исследований в визуализации сосудистого русла нижних конечностей

Е.В. Шайдаков, А.Б. Санников, В.М. Емельяненко,

Л.Н. Крюкова, А.Е. Баранова, М.А. Рачков

33

Хирургическое лечение пациентки с гигантской нейрофибромой промежности

С.А. Быстров, Е.В. Шестаков, А.И. Безбородов,

О.Е. Лисин, А.В. Арустамян, Е.В. Семенова,

С.В. Полетаева, С.Е. Каторкин

45

Персонализированная комплексная терапия больных с доброкачественной гиперплазией предстательной железы в сочетании с хроническим простатитом

И.И. Баранников, 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

Цель исследования: оценить эффективность комплексного лечения больных с доброкачественной гиперплазией предстательной железы (ДГПЖ) в сочетании с хроническим простатитом (ХП) с учетом индивидуальных хронобиологических особенностей пациентов.

Материал и методы: обследовано 60 пациентов с ДГПЖ и ХП категории II. Методом случайной выборки пациенты были распределены в 2 группы по 30 человек. В группе сравнения (ГС) пациенты получали стандартную терапию (тамсулозин 0,4 мг 1 р/сут, левофлоксацин 500 мг 1 р/сут) в течение 28 дней. Пациенты основной группы (ОГ) получали стандартную терапию в сочетании с физиотерапией аппаратом «СМАРТ-ПРОСТ» в акрофазу хроноритма. Оценивали частоту микций, количество ночных мочеиспусканий, средний балл по шкалам I-PSS, QoL, NIH-CPSI, максимальную скорость потока мочи, объем простаты и объем остаточной мочи, выполняли бактериоскопическое и бактериологическое исследование секрета простаты. После окончания курса терапии всем больным выполнена трансуретральная резекция простаты и проведено бактериологическое исследование фрагментов резецированной ткани простаты. В течение последующих 6 мес. оценивали частоту осложнений.

Результаты исследования: в ОГ через 4 нед. регистрировали статистически значимо более выраженную положительную динамику по всем показателям ($p < 0,05$). При бактериологическом исследовании секрета предстательной железы исходно бактерии обнаружены у всех 60 (100%) пациентов, через 2 нед. — у 11 (36,7%) в ГС и у 10 (33,3%) в ОГ, через 4 нед. бактерий не было ни в одном наблюдении. В резецированных фрагментах простаты рост микроорганизмов выявлен у 5 (16,7%) пациентов в ГС и у 1 (3,3%) — в ОГ. За 6 мес. последующего наблюдения в ГС острая задержка мочи выявлена у 2 (6,7%) пациентов, лейкоцитурия — у 18 (60%), гематурия — у 5 (16,7%), бактериурия — у 14 (46,7%), в ОГ — у 1 (3,3%), 10 (33,3%), 2 (6,7%) и 7 (23,3%) пациентов соответственно.

Заключение: комплексная терапия больных с ДГПЖ и ХП с учетом их индивидуальных хронобиологических особенностей позволяет улучшить результаты консервативного и хирургического лечения.

Ключевые слова: хронический бактериальный простатит, доброкачественная гиперплазия предстательной железы, трансуретральная резекция простаты, хронотерапия, акрофаза, хроноритм, физиотерапия, аппарат СМАРТ-ПРОСТ.

Для цитирования: Баранников И.И., Кузьменко А.В., Кузьменко В.В., Гяургиев Т.А. Персонализированная комплексная терапия больных с доброкачественной гиперплазией предстательной железы в сочетании с хроническим простатитом. РМЖ. 2020;13:2–5.

ABSTRACT

Individual complex therapy of patients with benign prostatic hyperplasia in combination with chronic prostatitis

I.I. Barannikov, A.V. Kuzmenko, V.V. Kuzmenko, T.A. Gyaurgiev

Voronezh State Medical University named after N.N. Burdenko, Voronezh

Aim: to evaluate the efficacy of complex treatment of patients with benign prostatic hyperplasia (BPH) in combination with chronic prostatitis (CP), taking into account individual patient chronobiological characteristics.

Patients and Methods: 60 patients with BPH and category II CP were examined. Patients were randomly divided into two groups of 30 people. In the comparison group (CG), patients received standard therapy (tamsulosin 0.4 mg once a day, levofloxacin 500 mg once a day) for 28 days. Patients of the main group (MG) received standard therapy in combination with physiotherapy with SMART-PROST device in the chronorhythm acrophase. Micturition frequency, the number of night urinations, the average score on the I-PSS, QoL, NIH-CPSI scales, the maximum urinary flow rate, prostate volume and residual urine volume, and bacterioscopic and bacteriological examination of expressed prostatic secretions were evaluated. After the end of the therapy course, all patients underwent transurethral resection of the prostate and bacteriological examination of resected prostate tissue fragments. Complications incidence was evaluated over the next 6 months.

Results: statistically more significant positive trend ($p < 0.05$) was registered for all indicators in the MG after 4 weeks. Bacteriological examination of expressed prostate secretions revealed the following: bacteria were initially detected in all 60 (100%) patients, after 2 weeks — in 11 (36.7%) in the CG and in 10 (33.3%) in the MG, after 4 weeks — in no cases. In resected prostate fragments, the microorganism's growth was detected in 5 (16.7%) patients in CG and in 1 (3.3%) in MG. During 6 months of follow-up, acute urinary retention was detected in 2 (6.7%) patients, leukocyturia — in 18 (60%), hematuria — in 5 (16.7%), bacteriuria — in 14 (46.7%), and in MG — in 1 (3.3%), 10 (33.3%), 2 (6.7%) and 7 (23.3%) patients, respectively.

Conclusion: complex therapy of patients with BPH and CP, taking into account their individual chronobiological characteristics, can improve the results of conservative and surgical treatment.

Keywords: chronic bacterial prostatitis, benign prostatic hyperplasia, transurethral resection of the prostate, chronotherapy, acrophase, chronorhythm, physiotherapy, SMART-PROST device.

For citation: Barannikov I.I., Kuzmenko A.V., Kuzmenko V.V., Gyaurgiev T.A. Individual complex therapy of patients with benign prostatic hyperplasia in combination with chronic prostatitis. RMJ. 2020;13:2–5.

ВВЕДЕНИЕ

Доброкачественная гиперплазия предстательной железы (ДГПЖ) является одним из наиболее распространенных и социально значимых заболеваний у мужчин старше 45 лет [1–3].

Последние несколько десятилетий ознаменовались значительным прогрессом в лечении ДГПЖ. Этому способствовало появление высокоэффективных лекарственных препаратов с низким риском развития побочных эффектов. За последние 15 лет число пациентов, оперируемых по поводу ДГПЖ, уменьшилось в Европе на 60%, а в США на 30% [4–8]. Однако, несмотря на широкий арсенал терапевтических средств, консервативное лечение далеко не у всех пациентов проходит успешно, в связи с чем около 30% мужчин, доживающих до 80 лет, переносят оперативное вмешательство по поводу ДГПЖ [1, 2].

Одной из причин безуспешности консервативного лечения, безусловно, может служить наличие сопутствующей патологии, самой частой из которых является хронический простатит (ХП). Данное заболевание относится к числу часто рецидивирующих и, как правило, плохо поддается лечению. Согласно данным Национального института органов мочевыделительной системы имеют симптомы простатита, что составляет около 9% всей мужской популяции [9–11]. Данные морфологических исследований, проведенных у мужчин с ДГПЖ, в 96,7% случаев свидетельствуют о наличии признаков хронического воспаления различной степени выраженности в тканях простаты [12]. Согласно результатам некоторых исследований у 57,2% мужчин с ХП имелась ДГПЖ, а у 38,7% пациентов с ДГПЖ был выявлен ХП [13, 14].

Значимость ДГПЖ и ХП определяется не только их распространенностью, но и связанным с ними заметным снижением качества жизни пациентов. Кроме того, следует помнить о высокой частоте развития осложнений, таких как острая задержка мочи, поражение верхних мочевыводящих путей, эректильная дисфункция [15, 16].

В настоящее время «золотым стандартом» хирургического лечения ДГПЖ является трансуретральная резекция (ТУР) простаты [1–3]. Метод эффективен в 80% случаев и имеет наибольшую доказательную базу. Однако, несмотря на свои достоинства, данная операция сопровождается довольно высокой частотой осложнений, из которых наиболее опасными для здоровья пациента являются кровотечение (2,9%), тампонада мочевого пузыря (4,9%), инфекционно-воспалительные заболевания (4,1%), стриктура уретры (5–7%), склероз шейки мочевого пузыря (2–4%) [17–21].

Учитывая недостаточную эффективность известных способов лечения при ХП и ДГПЖ, все большее применение в медицине, и в частности в урологии, находят альтернативные терапевтические методы с доказанным патофизиологическим механизмом действия [22–25].

В последнее время в комплексе с медикаментозными средствами применяют различные физиотерапевтические процедуры: магнитотерапию, электрофорез, лазеротерапию и др. Один из вариантов такого лечения проводится с применением медицинского физиотерапевтического аппарата «Урологическая физиотерапевтическая система СМАРТ-ПРОСТ». Аппарат «СМАРТ-ПРОСТ» позволяет одновременно или в различных комбинациях осуществлять следующие виды физиотерапии: воздействие на предстательную железу и органы малого таза ин-

фракрасным излучением длиной волны 940 ± 10 нм; аппаратный массаж предстательной железы; магнитотерапию предстательной железы и органов малого таза; термотерапию предстательной железы и органов малого таза [22, 23].

Известно, что все процессы в живой природе, а значит, и в организме человека, подчинены определенным ритмам [24]. В различные фазы ритма активность физиологических процессов, протекающих в организме, находится на разных уровнях. Персонализированное лечение пациентов с учетом индивидуальных особенностей их биоритмов — хронотерапия — является предметом изучения во многих отраслях медицины, в т. ч. в урологии, и широко применяется в лечении ряда заболеваний [25]. Сущность хронотерапии заключается в графическом определении времени максимального значения (акрофазы) хронобиологической активности каждого пациента и проведении лечебных процедур именно в это время. Применяя терапевтические воздействия в периоды максимальной активности всех защитных и репаративных функций организма, мы имеем все основания ожидать более выраженного лечебного эффекта от проводимых процедур [23–25].

Цель исследования: оценить эффективность комплексного лечения больных с ДГПЖ в сочетании с ХП с учетом индивидуальных хронобиологических особенностей пациентов.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Обследовано 60 пациентов с ДГПЖ, направленных для хирургического лечения (ТУР) простаты, у которых был выявлен ХП категории II (бактериальный) согласно классификации Национального института здоровья США (1995). Средний возраст пациентов составил $60,5 \pm 5,5$ года. Продолжительность ХП и ДГПЖ варьировала от 5 до 10 лет, составив в среднем $7,5 \pm 2,3$ года.

Критерии включения: суммарный балл I-PSS более 20, объем остаточной мочи (V_{om}) не более 100 мл, максимальная скорость мочеиспускания (Q_{max}) ≤ 14 мл/с, объем предстательной железы ($V_{пж}$) не более 80 см^3 , уровень простатического специфического антигена не более 2 нг/мл, отсутствие инфекций, передаваемых половым путем, бактериальный характер воспаления (микробное число $> 10^4$ КОЕ/мл).

Критерии невключения: камни мочевого пузыря и мочеточников, гематурия, подозрение на рак простаты или мочевого пузыря, аллергические реакции на используемые препараты, оперативные вмешательства на органах малого таза, инфекции мочевыводящих путей, нейрогенная дисфункция мочевого пузыря, врожденные аномалии развития мочеполовой системы, онкологические и тяжелые сердечно-сосудистые заболевания, сахарный диабет, гипогонадизм.

Методом случайной выборки пациенты были распределены в 2 группы по 30 человек.

В группу сравнения (ГС) были включены больные, которым проводилась стандартная терапия препаратами из группы α -адреноблокаторов (тамсулозин 0,4 мг 1 р/сут) и фторхинолонов (левофлоксацин 500 мг 1 р/сут в течение 28 дней). При необходимости осуществляли коррекцию терапии в соответствии с чувствительностью микроорганизмов [1–3].

В основную группу (ОГ) вошли пациенты, получавшие стандартную терапию в сочетании с сеансами физиотера-

пии аппаратом «СМАРТ-ПРОСТ», которые проводились в акрофазу хроноритма. Регистрацию хроноритма осуществляли с использованием компьютерного комплекса «Динамика» ежедневно в 08:00, после чего определялось время, соответствующее максимальному пику хронобиологической активности организма пациентов (акрофаза хроноритма).

Оценку показателей проводили при обращении пациентов (визит 1), через 2 нед. (визит 2) и через 4 нед. (визит 3). Оценивали частоту микций, количество ночных мочеиспусканий (ноктурия), средний балл по шкалам I-PSS, QoL, NIH-CPSI, Q_{max} , $V_{пж}$ и $V_{ом}$, выполняли бактериоскопическое и бактериологическое исследование секрета простаты.

После окончания курса терапии всем больным проведена ТУР простаты, после чего выполнено бактериологическое исследование фрагментов резецированной ткани простаты.

Период последующего наблюдения с целью анализа отдаленных результатов хирургического лечения составил 6 мес., в течение которых оценивалось количество осложнений (острая задержка мочи, лейкоцитурия, гематурия, бактериурия) у пациентов обеих групп.

Статистическую обработку результатов проводили с помощью программы MSeXel 11.0 из стандартного пакета MS Office 2013, а также программного обеспечения IBM SPSS Statistics 21.0. При проверке статистических гипотез применяли критерий t-test Стьюдента и критерий χ^2 . При оценке достоверности выявленных различий между средними значениями выборок определяли значение p, вероятность справедливости нулевой гипотезы была принята равной 5% ($p < 0,05$).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Сравнительные данные результатов лечения за 4 нед. терапии представлены в таблице 1.

При бактериологическом исследовании секрета предстательной железы на визите 1 получены следующие результаты: из 30 (100%) пациентов в ГС наиболее часто выявлялась *E. coli* — у 16 (53,3%) человек, *E. faecalis* обнаружен у 10 (33,3%), *S. epidermidis* — у 3 (10%), *S. aureus* — у 1 (3,3%) человека. В ОГ результаты были сопоставимы: *E. coli* выявлена у 17 (56,7%) человек, *E. faecalis* — у 8 (26,7%), *S. epidermidis* — у 5 (16,7%).

На визите 2 в ГС бактерии были обнаружены в 11 (36,7%) посевах: *E. coli* — в 6 (20%), *E. faecalis* — в 3 (10%), *S. epidermidis* — в 1 (3,3%). В ОГ микроорганизмы были выявлены в посевах 10 (33,3%) пациентов: *E. coli* — у 7 (23,3%) из них, *E. faecalis* — у 2 (6,7%), *S. epidermidis* — у 1 (3,3%). Статистически значимых различий между группами не выявлено ($p > 0,05$).

На визите 3 по результатам бактериологического исследования секрета простаты в обеих группах не было выявлено роста микроорганизмов.

По результатам проведенного после ТУР простаты бактериологического исследования резецированных фрагментов простаты в ГС у 5 (16,7%) пациентов был выявлен рост микроорганизмов: *E. coli* — в 4 (13,3%) случаях, *E. faecalis* — в 1 (3,3%) случае. В ОГ в 1 (3,3%) образце был обнаружен рост *E. coli*. Выявленные различия были статистически значимыми ($p < 0,05$).

В течение 6 мес. последующего наблюдения в ГС острая задержка мочи выявлена у 2 (6,7%) пациентов, лейкоцитурия — у 18 (60%), гематурия — у 5 (16,7%), бактериурия — у 14 (46,7%) пациентов. В ОГ острая задержка мочи была выявлена в 1 (3,3%) случае, лейкоцитурия — в 10 (33,3%), гематурия — в 2 (6,7%), бактериурия — в 7 (23,3%) случаях. Статистически значимые ($p < 0,05$) различия между группами касались частоты выявления лейкоцитурии, гематурии и бактериурии.

ОБСУЖДЕНИЕ

По данным различных источников, частота простатита при ДГПЖ варьирует от 50% до 100% [9–12]. Сочетание ДГПЖ с ХП вызывает много вопросов при выборе оптимальной тактики лечения. Преобладание ирритативной симптоматики, отсутствие стойкого удовлетворительного эффекта от приема α -адреноблокаторов, частые обострения ХП обуславливают необходимость поиска дополнительных методов в лечении таких пациентов.

К причинам коморбидности ДГПЖ и ХП можно отнести нарушения микроциркуляции и венозный стаз, застойные явления в простате и сдавление протоков ацинусов. Некоторые анатомические особенности, бесконтрольная и/или нерегулярная половая жизнь, сидячий, пассивный образ жизни и хроническая интоксикация также могут приводить к застойным процессам в малом тазу и стать причиной развития воспалительных изменений в ткани

Таблица 1. Результаты исследований в динамике наблюдения

Показатель	Визит 1		Визит 2		Визит 3	
	ГС	ОГ	ГС	ОГ	ГС	ОГ
Число микций	13,8±2,1	13,7±2,2	7,2±1,3	7,0±1,1	6,9±1,1	5,5±1,2*
Ноктурия (число мочеиспусканий)	4,2±1,4	4,3±1,5	3,0±0,9	2,9±0,9	2,9±1,0	2,3±0,6*
I-PSS, баллов	23,6±1,2	23,5±1,2	19,1±1,2	18,7±1,1	19,0±1,0	17,3±1,1*
QoL, баллов	5,0±0,9	5,1±0,9	4,5±0,8	4,2±0,9	4,3±1,0	3,7±0,7*
NIH-CPSI, баллов	28,0±1,8	28,1±1,8	18,4±2,5	18,1±2,1	17,1±2,0	12,4±2,6*
Число лейкоцитов в секрете простаты, ед. в п/зр	29,7±4,8	30,1±4,7	17,2±3,1	17,1±2,1	13,1±4,0	8,4±3,6*
Q_{max} , мл/с	7,8±1,7	7,9±1,8	9,8±2,2	10,0±2,4	10,2±1,9	11,9±2,3*
$V_{пж}$, см ³	71,1±8,7	70,7±8,4	64,2±10,6	61,7±12,1	64,6±10,8	57,9±10,4*
$V_{ом}$, мл	53,4±12,8	53,9±12,2	36,2±9,1	35,4±8,3	33,3±6,2	25,0±7,2*

Примечание. *Статистическая значимость различий с группой сравнения при $p < 0,05$.

предстательной железы и причиной неэффективности проводимой терапии [26].

С учетом вышесказанного патогенетически обоснованным является применение методов физиотерапевтического воздействия на ткань предстательной железы, улучшающих микроциркуляцию и позволяющих уменьшить застойные явления в простате.

В данном исследовании с этой целью использовался аппарат «САМРТ-ПРОСТ», который обладает несколькими видами физиотерапевтического воздействия: инфракрасным излучением длиной волны 930–950 нм с частотой импульсов от 1 Гц до 99 Гц, средней интенсивностью излучения 1,05 Вт/см², низкочастотной вибрацией с частотой от 2 Гц до 170 Гц и максимальной амплитудой не более 2 мм и постоянным или низкочастотным переменным магнитным полем напряженностью 10±3 мТл с частотой от 1 Гц до 99 Гц, величиной магнитной индукции до 3 мТл. Указанные виды воздействия позволяют улучшить микроциркуляцию, уменьшить застойные явления в простате и сдавление протоков ацинусов, а также усилить локальный иммунитет [22, 23].

Кроме того, согласно ряду исследований индивидуальный подбор времени проведения физиотерапевтических процедур с учетом хронобиологических ритмов каждого пациента также позволяет повысить эффективность проводимой комплексной терапии [23–25].

Полученные нами результаты согласуются с данными, представленными в литературе. В группе пациентов, получавших стандартную терапию в сочетании с сеансами физиотерапии с использованием аппарата «САМРТ-ПРОСТ» в акрофазу хроноритма, к концу 4-й недели терапии были выявлены статистически значимые различия ($p < 0,05$) по всем исследуемым показателям, в т. ч. меньшая выраженность симптомов нижних мочевыводящих путей, более низкий средний балл по шкалам I-PSS, QOL, NIH-CPSI, более высокая максимальная скорость потока мочи, меньший размер простаты и меньший объем остаточной мочи.

Результаты бактериологического исследования секрета простаты значимо не различались в двух группах, однако данные посевов гистологического материала свидетельствуют о более эффективной элиминации инфекционных возбудителей в ОГ. На наш взгляд, это объясняется тем, что воспалительно измененный секрет простаты, так же как и микроорганизмы, вызывающие воспаление предстательной железы, могут находиться в составе биопленок на стенках протоков железы или в obturated ацинусах [27–30]. Комплексное физиотерапевтическое воздействие позволяет повысить эффективность проводимой антибактериальной терапии.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, согласно результатам проведенного исследования, персонализированная комплексная терапия больных с ДГПЖ в сочетании с ХП с использованием комбинированного физиотерапевтического воздействия аппаратом «САМРТ-ПРОСТ» с учетом индивидуальных хронобиологических особенностей пациентов позволяет уменьшить выраженность симптомов нижних мочевыводящих путей и проявления воспалительного процесса в простате, способствует повышению эффективности антибактериальной терапии, о чем свидетельствуют результаты бактериологических исследований, а также улучша-

ет результаты хирургического лечения пациентов данной категории, позволяя снизить частоту развития осложнений в течение 6 мес. после ТУР простаты. Тем не менее для более глубокого понимания механизмов, лежащих в основе данного способа комплексной терапии, целесообразно проведение детального морфологического исследования полученных гистологических образцов.

Литература

1. Урология. Российские клинические рекомендации. Под ред. Ю.Г. Аляева, П.В. Глыбочко, Д.Ю. Пушкаря. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2018. [Urology. Russian clinical guidelines. Yu.G. Alyaev, P.V. Glybochko, D. Yu. Pushkar, eds. M.: GEOTAR-Media; 2018 (in Russ.).]
2. Gravas S., Cornu J.N., Drake M.J. et al. EAU guidelines on the management of non-neurogenic male lower urinary tract symptoms (LUTS), incl. benign prostatic obstruction (BPO). 2018. (Electronic resource). URL: <http://uroweb.org/guideline/treatment-of-non-neurogenic-male-luts/> (access date: 20.09.2020).
3. Roehrborn C.G. Benign prostatic hyperplasia: etiology, pathophysiology, epidemiology, and natural history. Campbell-Walsh Urology. 10th ed. 2012:2570–2610.
4. Gupta N., Rogers T., Holland B. et al. Year treatment outcomes of water vapor thermal therapy compared to doxazosin, finasteride and combination drug therapy in men with benign prostatic hyperplasia: cohort data from the MTOPS trial. J Urol. 2018;200(2):405–413. DOI: 10.1016/j.juro.2018.02.3088.
5. Roehrborn C.G., Barkin J., Tubaro A. et al. Influence of baseline variables on changes in International Prostate Symptom Score after combined therapy with dutasteride plus tamsulosin or either monotherapy in patients with benign prostatic hyperplasia and lower urinary tract symptoms: 4-year results of the CombAT study. BJU Int. 2014;113(4):623–635. DOI: 10.1111/bju.12500.
6. Roehrborn C.G., Barkin J., Siami P. et al. Clinical outcomes after combined therapy with dutasteride plus tamsulosin or either monotherapy in men with benign prostatic hyperplasia (BPH) by baseline characteristics: 4-year results from the randomized, double-blind Combination of Avodart and Tamsulosin (CombAT) trial. BJU Int. 2011;107(6):946–954. DOI: 10.1111/j.1464-410X.2011.10124.x.
7. Roehrborn C.G., Perez I.O., Roos E.P. et al. Efficacy and safety of a fixed-dose combination of dutasteride and tamsulosin treatment (Duodart®) compared with watchful waiting with titiation of tamsulosin therapy if symptoms do not improve, both provided with lifestyle advice, in the management of treatment-naïve men with moderately symptomatic benign prostatic hyperplasia: 2-year CONDUCT study results. BJU Int. 2015;116(3):450–459. DOI: 10.1111/bju.13033.
8. Кузьменко А.В., Кузьменко В.В., Гяургиев Т.А. Комбинированная медикаментозная терапия пациентов с аденомой предстательной железы. Урология. 2018;1:101–105. [Kuz'menko A.V., Kuz'menko V.V., Gyaurgiev T.A. Combined drug therapy of patients with BPH. Urology. 2018;1:101–105 (in Russ.).] DOI: 10.18565/urology.2018.1.101-105.
9. Schaeffer A.J. Classification (Traditional and National Institutes of Health) and Demographics of Prostatitis. Urology. 2002;60(6 Suppl):5–6; discussion 6–7. DOI: 10.1016/s0090-4295(02)02292-6.
10. Nickel J.C. Prostatitis. Can Urol Assoc J. 2011;5(5):306–315. DOI: 10.5489/auaj.11211.
11. Rees J., Abrahams M., Doble A., Cooper A. and the Prostatitis Expert Reference Group (PERG). Diagnosis and treatment of chronic bacterial prostatitis and chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome: a consensus guideline. BJU Int. 2015;116:509–525. DOI: 10.1111/bju.13101.
12. Кудрявцев Ю.В., Сивков А.В. Морфологические изменения ткани предстательной железы при доброкачественной гиперплазии. Экспериментальная и клиническая урология. 2010;1:18–22. [Kudryavtsev Yu.V., Sivkov A.V. Morphological changes in prostate tissue in benign hyperplasia. Experimental and clinical urology. 2010;1:18–22 (in Russ.).]
13. Bartoletti R., Cai T., Mondaini N. et al. Prevalence, incidence estimation, risk factors and characterization of chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome in urological hospital outpatients in Italy: results of a multi-center case-control observational study. J Urol. 2007;178:11–15.
14. Huang X.H., Qin B., Liang Y.W. LUTS in BPH patients with histological prostatitis before and after transurethral resection of the prostate. Zhonghua Nan Ke Xue. 2013;19(1):35–39.
15. Krsmanovic A., Tripp D., Nickel J. et al. Psychosocial mechanisms of the pain and quality of life relationship for chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome (CP/CPPS). Can Urol Assoc J. 2014;8(11–12):403–408. DOI: 10.5489/auaj.2179.
16. Asgari S.A., Mohammadi M. The role of intraprostatic inflammation in the acute urinary retention. Int J Prev Med. 2011;2:28–31.
17. Кузьменко А.В., Кузьменко В.В., Гяургиев Т.А. Эффективность макролидов в лечении больных урогенитальными инфекциями. РМЖ. 2019;27(10):46–49. [Kuz'menko A.V., Kuz'menko V.V., Gyaurgiev T.A. Effectiveness of macrolides in the treatment of patients with urogenital infections. RMJ. 2019;27(10):46–49 (in Russ.).]
18. Нестеров С.Н., Ханалиев Б.В., Бонецкий Б.А. и др. Инфекционно-воспалительные осложнения трансуретральной резекции предстательной железы у пациентов с хроническим простатитом. Вестник Дагестанской государственной медицинской академии. 2017;4(25):51–54. [Nesterov S.N., Khanaliev B.V., Bonetsky B.A. et al. Infectious-inflammatory complications of transurethral resection of the prostate in patients with chronic prostatitis. Bulletin of the Dagestan state medical academy. 2017;4(25):51–54 (in Russ.).]

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

Диагностика и лечение пациентов с инфертильностью, развившейся на фоне хронического простатита

К.м.н. А.А. Шевырин

ФГБОУ ВО ИВГМА Минздрава России, Иваново

РЕЗЮМЕ

Введение: мужское бесплодие представляет собой клиническое проявление множества различных патологических состояний. Известно, что физико-химические сдвиги в предстательной железе, возникающие при воспалении, приводят к изменению качества спермы.

Цель исследования: оценить качество спермы, микробиологический пейзаж спермы и секрета предстательной железы у больных с инфертильностью и хроническим простатитом, а также сравнить эффективность различных схем терапии данной патологии.

Материал и методы: в исследование были включены 50 мужчин репродуктивного возраста от 18 до 36 лет, страдающих инфертильностью и имеющих различные проявления патоспермии, возникшие на фоне хронического простатита. В 1-й группе (n=25) пациенты в дополнение к стандартной терапии хронического простатита получали биологически активную добавку Активферт-Андро по стандартной схеме, во 2-й группе (n=25) — только стандартную медикаментозную терапию. Обследование проводилось общеклиническими, лабораторными и ультразвуковыми методами согласно общепринятым стандартам.

Результаты исследования: после трехмесячного курса лечения у пациентов 1-й группы общие показатели состояния спермы (вязкость, время разжижения, цвет, примеси), а также морфология и жизнеспособность сперматозоидов практически у всех соответствовали норме, в 6 случаях выявлялась невыраженная агрегация сперматозоидов, наблюдалась легкая астенозооспермия, агрегация отсутствовала, MAR-тест был отрицательным. У пациентов 2-й группы после курса терапии определялось наличие слизи в эякуляте, сдвиг pH эякулята, повышение вязкости спермы и увеличение времени ее разжижения. Более выраженной была астенозооспермия, в ряде случаев выявлялась олигоастено- и тератозооспермия, встречались случаи агрегации и агрегации сперматозоидов, слабopоложительного MAR-теста.

Заключение: добавление к комплексной терапии мужского бесплодия, развившегося на фоне хронического простатита, комплекса Активферт-Андро позволяет воздействовать на различные звенья нарушений сперматогенеза, что особенно важно с учетом полиэтиологичности этой патологии.

Ключевые слова: мужская инфертильность, хронический простатит, патоспермия, комплексная терапия, анализ эякулята, секрет простаты.

Для цитирования: Шевырин А.А. Диагностика и лечение пациентов с инфертильностью, развившейся на фоне хронического простатита. РМЖ. 2020;13:6–9.

ABSTRACT

Diagnosis and treatment of patients with infertility that developed in the setting of chronic prostatitis

A.A. Shevyrin

Ivanovo State Medical Academy, Ivanovo

Background: male infertility is a clinical manifestation of many different pathological conditions. It is known that physical and chemical changes in the prostate gland that occur during inflammation lead to changes in the semen quality.

Aim: to evaluate the semen quality, the microbiology of sperm and prostatic secretions in patients with infertility and chronic prostatitis, as well as to compare the efficacy of various treatment regimens for this pathology.

Patients and Methods: the study included 50 men of fertility age from 18 to 36 years, suffering from infertility and having various manifestations of pathospermia that occurred in the setting of chronic prostatitis. In group I (n=25), patients received Actifert-Andro dietary supplement in addition to standard treatment for chronic prostatitis according to the standard regimen, in group II (n=25) — only standard drug therapy. The examination was performed using general, clinical, laboratory and ultrasound methods in accordance with generally accepted standards.

Results: after three months of treatment in group I, general indices of the semen condition (viscosity, colliquation time, color, admixtures), as well as its morphology and viability were normal almost in all patients. In 6 cases, there was unexpressed sperm agglutination and mild asthenozoospermia, there was no aggregation and MAR-test was negative. In group II, the presence of mucus in the ejaculate, a change in ejaculate pH, an increase in the semen viscosity and in its colliquation time were determined after the therapy course. Adding that, asthenozoospermia was more significant, in some cases — oligo-asteno-teratozoospermia, there were also cases of agglutination and semen aggregation, the MAR-test was weakly positive.

Conclusion: Actifert-Andro addition to the complex therapy of male infertility, developed in the setting of chronic prostatitis, can influence different spermatogenesis disorder links, which is especially important given polygenic nature of this disease.

Keywords: male infertility, chronic prostatitis, pathospermia, complex therapy, semen analysis, prostatic fluid.

For citation: Shevyrin A.A. Diagnosis and treatment of patients with infertility that developed in the setting of chronic prostatitis. RMJ. 2020;13:6–9.

ВВЕДЕНИЕ

Согласно определению ВОЗ мужское бесплодие — это нарушение мужской репродуктивной функции, которое выражается в количественном или качественном изменении сперматозоидов. Мужское бесплодие может быть клиническим проявлением множества различных патологических состояний, затрагивающих как половую, так и другие системы организма. Значительную долю во всем многообразии форм мужского бесплодия составляют нарушения качественных характеристик эякулята. В частности, известно, что физико-химические сдвиги в ткани предстательной железы, возникающие при ее воспалении, приводят к изменению качества спермы [1–3].

Вопросы этиологии и патогенеза фертильной дисфункции при хроническом простатите остаются предметом серьезных дискуссий и разногласий. Несмотря на множество опубликованных работ, данное состояние остается недостаточно изученным и плохо поддающимся лечению [4, 5]. Хотя абактериальный простатит признается самостоятельным заболеванием, остается неясным вопрос, не является ли он этапом в развитии бактериального простатита. Высказываются предположения, что первичного инфекционного простатита не существует, а есть только вторичный инфекционный, возникающий вследствие морфологических изменений или нарушения функции предстательной железы [6, 7].

Окислительный стресс, возникающий в условиях воспалительного процесса, отрицательно влияет на микросреду яичка и нарушает сперматогенез, повреждает ДНК, снижает подвижность и изменяет морфологию сперматозоидов. Многие аспекты окислительного стресса обусловлены повреждением митохондрий, энергетический потенциал которых регулируется, в частности, инозитолами [8–10].

Одна из причин ухудшения фертильности у больных хроническим простатитом заключается в снижении концентрации тестостерона в сыворотке крови. Так, была установлена прямая корреляция между уровнем половых гормонов и выраженностью сексуальной дисфункции у мужчин. Эти данные свидетельствуют о важной роли нетестикулярных андрогенов в регуляции половой функции мужчин [11–13].

Предстательная железа и яичко находятся в положительной коррелятивной зависимости, и при нарушении функции одного из органов страдает другой. Вместе с тем предстательная железа — это орган, отвечающий за метаболизм половых гормонов, и ее заболевание ведет к нарушению этого метаболизма [14, 15].

К сожалению, этиология и патогенез, своевременная диагностика хронического простатита, характерная для него инфертильность и терапевтические подходы к его лечению — все эти вопросы на сегодняшний день далеки от решения. Несмотря на широкое распространение мужского бесплодия у больных хроническим простатитом, роль этого заболевания в генезе инфертильности остается спорной.

Цель исследования: оценить нарушения качества спермы и секрета предстательной железы у больных с инфертильностью и хроническим простатитом, а также сравнить эффективность различных схем терапии данной патологии.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Проведен ретроспективный анализ результатов лечения пациентов с инфертильностью и хроническим простатитом. Поводом для обращения за медицинской помощью к уро-

логу служил бесплодный брак. В результате комплексного обследования пациентов у части больных был верифицирован хронический простатит, который ранее клинически не проявлялся, у некоторых пациентов наличие хронического простатита было подтверждено анамнестически. В исследовании были включены только пациенты, впервые обратившиеся с проблемами зачатия к врачу и ранее не получавшие специфического лечения. Данные лабораторного обследования и лечения пациентов были получены из медицинских карт амбулаторного больного (форма № 025/У-87) методом выкопировки.

В проведенный нами анализ были включены 50 мужчин репродуктивного возраста от 18 до 36 лет (средний возраст составил $26,6 \pm 2,2$ года) с хроническим простатитом, имеющих различные проявления патоспермии. В 1-й группе ($n=25$) пациенты наряду со стандартной терапией хронического простатита получали комплексную биологически активную добавку (БАД) Активерт-Андро по стандартной схеме (по 1 таблетке 1 р/сут в течение 3 мес. непрерывным курсом), во 2-й группе ($n=25$) — только стандартную медикаментозную терапию хронического простатита: противовоспалительную, антибактериальную, простатотропную, противооочечную, улучшающую микроциркуляцию.

Применялись общеклинические, лабораторные и ультразвуковые методы исследования согласно общепринятым стандартам. У всех пациентов проводился физикальный осмотр предстательной железы *per rectum*. Лабораторные методы включали спермограмму, бактериологическое исследование образцов эякулята, микроскопию секрета предстательной железы. При проведении бактериологического анализа диагностически значимым считали титр бактерий не менее 10^4 КОЕ/мл.

Секрет предстательной железы получали после проведения пальцевого массажа простаты через прямую кишку. За норму было принято не более 10 лейкоцитов в поле зрения в секрете простаты, большое количество лецитиновых зерен и отсутствие эритроцитов. Анализ эякулята проводили согласно рекомендациям ВОЗ 2010 г. Для выявления антиспермальных антител (IgA, IgG) на поверхности сперматозоидов (MAR-тест) использовали метод MarScreen. Лабораторные исследования выполняли до начала лечения и через 3 мес. после начала лечения.

Диагностику хронического простатита проводили по общепринятым критериям и стандартам, используя Индекс шкалы симптомов хронического простатита и синдрома тазовых болей у мужчин по версии Национального института здоровья США (NIH-CPSI).

При трансректальном УЗИ предстательной железы определяли размеры и объем простаты, ее структуру, симметричность, наличие дополнительных образований, очагов повышенной и пониженной эхогенности, кальцинатов и фиброза.

Статистическая обработка полученных результатов проведена с использованием пакета прикладных программ Microsoft Excel, Statistica, v. 12.6 for Windows (2015) с оценкой характера распределения. Достоверность различий оценивали по критерию Стьюдента.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Возрастная структура обследованных нами пациентов выглядела следующим образом: 8 (16%) пациентов младше 20 лет, 15 (30%) — в возрасте от 20 до 30 лет, 27 (54%) —

старше 30 лет. То есть с возрастом заболеваемость хроническим бактериальным простатитом растет.

Нормальные размеры простаты (менее 20 см³) определялись у 26% пациентов, умеренно увеличенные (20–30 см³) — у 56%, значительно увеличенные (более 30 см³) — у 18%.

Исходно группы были сопоставимы по изучаемым лабораторным показателям.

По результатам бактериологического анализа эякулята у 39 пациентов титр бактерий в посевах превышал 10⁴ КОЕ/мл, у 11 пациентов рост микрофлоры не определялся или выявлялся в клинически незначимом титре (менее 10⁴ КОЕ/мл).

При сравнении лабораторных показателей секрета простаты и эякулята в различных возрастных группах пациентов отмечалась следующая тенденция: наиболее ярко выраженные воспалительные изменения в эякуляте выявлены у пациентов 20–30 лет, у пациентов моложе 20 лет воспалительные изменения были чуть менее выраженными и встречались реже, а в группе старше 30 лет нарушения воспалительного генеза встречались наиболее часто, однако их выраженность соответствовала среднему уровню (табл. 1).

Изменения воспалительного характера в секрете простаты были наиболее выраженными у пациентов молодого возраста (моложе 20 лет), в более старшем возрасте (20–30 лет) активность воспалительных изменений несколько снижалась, достигая своего минимума у пациентов старше 30 лет.

Аналогичная тенденция сохранялась и при оценке MAR-теста: его показатель снижался с 74,6% (в группе моложе 20 лет) до 42,1% (в группе старше 30 лет).

С увеличением возраста частота и распространенность выявляемых отклонений лабораторных параметров возрастали, однако их активность и выраженность имели тенденцию к снижению.

Выявленные изменения позволяют заключить, что количество лейкоцитов в секрете простаты и эякуляте не отражает в полной мере состояние предстательной железы и не дает полной информации для понимания сущности текущего воспалительного процесса. Дело в том, что при заборе биологического материала для данных анализов опорожняется лишь часть акцинов простаты, что не может дать полной картины воспалительного процесса в железе, а характеризует состояние ограниченного участка органа.

Несмотря на отсутствие четких закономерностей в сочетании микробиологических, иммунологических и сперматологических изменений в секрете простаты и эякуляте, данные методы являются «золотым стандартом» диагностики патологических состояний половой системы ввиду низкой стоимости, доступности и быстроты выполнения.

Оценка взаимосвязи воспалительных нарушений (по данным лабораторных исследований) и структурных изменений в предстательной железе выявила следующие закономерности. С увеличением размеров простаты у пациентов с хроническим простатитом отмечается снижение выраженности воспалительных изменений в секрете простаты и эякуляте, что может быть обусловлено замещением ткани железы на соединительную при хронически текущем воспалительном процессе в ткани самого органа. Известно, что умеренное увеличение простаты говорит о ее отеке, который является признаком воспалительного процесса и активность которого характеризуется воспалительными отклонениями в лабораторных анализах. Значительное же увеличение размеров предстательной железы

Таблица 1. Характеристика отклонений лабораторных показателей у пациентов с хроническим простатитом в различных возрастных группах

Лабораторный показатель	Моложе 20 лет (n=8)	20–30 лет (n=15)	Старше 30 лет (n=27)
Среднее содержание лейкоцитов в сперме, млн/мл	2,4	4,7	1,1
Среднее содержание лейкоцитов в секрете простаты, клеток в поле зрения	96,4	88,2	34,5
MAR-тест, %	74,6	58,9	42,1

Таблица 2. Выявляемость сперматологических отклонений в группах

Показатель	1-я группа, %		2-я группа, %	
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
Изменения общих показателей (вязкость, pH, время разжижения, цвет, примеси)	21	4	23	8
Олигоастенозооспермия	18	6	20	12
Лейко(эритро)спермия	12	2	14	7
Патоспермия	11	5	15	8
Агрегация, агглютинация	16	4	14	7
Положительный MAR-тест	8	–	7	5

обусловлено не отеком органа, а рубцовыми структурными изменениями в самой ткани железы, что является признаком хронического вялотекущего процесса без обострений. Это и отражается в снижении выраженности воспалительных изменений в секрете простаты и эякуляте при увеличении размеров железы.

Исходно олигоастенозооспермия в 1-й группе была выявлена у 18 (72%) пациентов, во 2-й группе — у 20 (80%). Группы пациентов сравнивались в основном по степени выраженности воспалительных изменений в секрете простаты и эякуляте.

После трехмесячного курса лечения в эякуляте 52% пациентов обеих групп лейкоспермия не отмечалась, эритроциты отсутствовали. У остальных мужчин уровень воспалительных отклонений был минимальным (выявлялась слабая лейко- и эритроспермия). В 1-й группе общие показатели (вязкость, время разжижения, цвет, примеси) практически у всех были в норме, так же как и морфология и жизнеспособность сперматозоидов (табл. 2). В 6 случаях выявлялась невыраженная агглютинация сперматозоидов, присутствовала легкая астенозооспермия, агрегация отсутствовала, MAR-тест был отрицательным. Выраженность воспалительных изменений в секрете простаты была минимальной. Выявлены лишь единичные случаи выраженных (более 50 лейкоцитов в поле зрения) — у 1 (4%) человека и умеренных (10–50 лейкоцитов в поле зрения) — у 3 (12%) человек воспалительных изменений в секрете простаты. В остальных случаях показатель соответствовал норме.

Среди пациентов 2-й группы чаще отмечали наличие слизи в эякуляте и сдвиг pH эякулята, повышение вязкости спермы и увеличение времени ее разжижения (см. табл. 2). Также более выраженной была астенозооспермия, в ряде случаев выявлялась олигоастено- и тератозооспермия, чаще регистрировали агглютинацию и агрегацию сперматозоидов, слабopоложительный (50-60%) MAR-тест. Различия носили статистически значимый характер ($p < 0,05$). В спермограмме у 7 пациентов выявлены воспалительные явления (0,5–6 млн лейкоцитов в 1 мл эякулята), сопровождавшиеся патоспермией и астенозооспермией, примесью слизи и сдвигом pH эякулята, MAR-тест был на уровне 50%. Воспалительные изменения и микробиологические отклонения в лабораторных анализах секрета простаты во 2-й группе встречались достоверно чаще, чем в 1-й группе ($p < 0,05$). Выраженные воспалительные изменения в секрете простаты выявлены у 5 (20%) пациентов, умеренные — у 7 (28%). В остальных случаях отклонений данного показателя не выявлено.

Как видно из представленных данных, комплексная БАД Актиферт-Андро способствовала улучшению качественных и количественных показателей эякулята, а также повышению качества спермы. Компоненты, входящие в состав Актиферта-Андро (мио-инозитол, карнитин, аргинин, цистеин, селен, цинк, витамин Е и фолиевая кислота), способствуют снижению вязкости эякулята, повышению активности и подвижности сперматозоидов. Мио-инозитол участвует в синтезе белков, необходимых для созревания сперматозоидов. Кроме того, он регулирует осмолярность и объем семенной жидкости, увеличивая подвижность сперматозоидов. Комплексное воздействие на репродуктивную функцию мужчины, способность устранять имеющиеся фертильные нарушения дают основание использовать этот препарат в плановом порядке с целью преградиварной подготовки, в т. ч. у мужчин с хроническим простатитом.

Инозитолы традиционно используются как средство лечения женского бесплодия, связанного с инсулинорезистентностью. Однако в последнее время встречаются свидетельства их использования для лечения мужского варианта бесплодия. В частности, предлагаются клинические алгоритмы, предназначенные для пациентов с астенозооспермией [16]. В проведенных европейских исследованиях отмечалось улучшение подвижности сперматозоидов у 85,3% пациентов на фоне трехмесячного курса лечения препаратами на основе мио-инозитола с минералами и витаминами [17]. Данный компонент представляет собой сахароподобную молекулу и является одним из предшественников синтеза полифосфатов фосфатидилинозитола, ключевых биомолекул, принадлежащих к системе передачи сигналов нескольких клеточных функций. Мио-инозитол нормализует метаболический профиль пациентов, повышая чувствительность к инсулину, улучшает характеристики спермы, такие как концентрация, подвижность и морфология сперматозоидов, т. е. может быть использован в терапии сперматологических и метаболических нарушений, ответственных за мужское бесплодие [18].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Хронический простатит, осложненный инфертильностью, наиболее распространен в возрастной группе старше 30 лет, тогда как активность воспалительного процес-

са более выражена в молодом возрасте до 20 лет. В ходе исследования выявлено, что с увеличением размеров предстательной железы снижается выраженность воспалительных изменений в секрете простаты и спермограмме, что может быть обусловлено изменением структуры органа и замещением железистой ткани на соединительную. Выявляемые микробиологические и сперматологические изменения в секрете простаты и эякуляте в различных возрастных группах у пациентов с хроническим простатитом и бесплодием имеют однотипный характер. Включение в комплексную терапию мужского бесплодия, развившегося на фоне хронического простатита, комплекса Актиферт-Андро позволяет воздействовать на различные звенья нарушений сперматогенеза, что особенно важно с учетом полиэтиологичности этой патологии.

Благодарность

Редакция благодарит ООО «ЮФЛ» за оказанную помощь в технической редакции настоящей публикации.

Литература

1. Аляев Ю.Г., Шпот Е.В., Султанова Е.А. Хронический простатит: оптимизация подходов к лечению. РМЖ. 2011;32:2057–2062. [Alyayev Yu.G., Shpot E.V., Sultanova E.A. Chronic prostatitis: optimization of treatment approaches. RMJ. 2011;32:2057–2062 (in Russ.).]
2. Калинина С.Н., Кореньков Д.Г. Современное лечение мужского бесплодия, обусловленного хроническим простатитом. Мужское здоровье: материалы IX конгресса. СПб.; 2013:301–302. [Kalinina S.N., Korenkov D.G. Modern treatment of male infertility due to chronic prostatitis. Men's Health: Proceedings of the IX Congress. SPb.; 2013:301–302 (in Russ.).]
3. Каприн В.А. Теоретическая схема хронического патологического процесса. РМЖ. 2006;2:50–52. [Caprin V.A. Theoretical scheme of a chronic pathological process. RMJ. 2006;2:50–52 (in Russ.).]
4. Авдонин Л.П., Першин С.В., Крутов И.В. Магнитолазерная терапия при хроническом простатите. Тезисы докладов пленума Всероссийского общества урологов. Пермь; 2011:12–13. [Avdonin L.P., Pershin S.V., Krutov I.V. Magnetolaser therapy in chronic prostatitis. Abstracts of the Plenum of the all-Russian society of urology. Perm; 2011:12–13 (in Russ.).]
5. Трапезникова М.Ф., Дутов В.В., Уренков С.Б. и др. Роль бактериальной флоры при хроническом простатите. Материалы 3-й Всероссийской конференции «Мужское здоровье». М.; 2006:78–79. [Trapeznikova M.F., Dutov V.V., Urenko S.B. The role of bacterial flora in chronic prostatitis. Materials of the 3rd all-Russian conference "Men's health". M.; 2006:78–79 (in Russ.).]
6. Omu A.E. Sperm parameters: paradigmatic index of good health and longevity. MedPrincPract. 2013;22(Suppl 1):30–42.
7. Condorelli R.A., La Vignera S., Mongioi L.M. et al. Myo-inositol as a male fertility molecule: speed them up! Eur Rev Med Pharmacol Sci. 2017;21(2 Suppl):30–35.
8. Cryns K., Shamir A., van Acker N. et al. IMPA1 is essential for embryonic development and lithium-like pilocarpine sensitivity. Neuropsychopharmacology. 2008;33(3):674–684.
9. Гурбанов А.Ш., Шевырин А.А., Ахмедов М.Н. Сочетание бактериоспермии и изменений уровня мужских половых гормонов у мужчин репродуктивного возраста. Урологические ведомости. 2018;8:44–45. [Gurbanov A.Sh., Shevyrin A.A., Akhmedov M.N. The combination of bacteriospermia and changes in the level of male sex hormones in men of reproductive age. Urological statements. 2018;8:44–45 (in Russ.).]
10. Лоран О.Б., Пушкарь Д.Ю., Тедеев В.В., Носовицкий П.Б. Гентос в лечении хронического абактериального простатита. Урология. 2003;6:30–32. [Loran O.B., Pushkar D.Yu., Tedeev V.V., Nosovitsky P.B. Gentos in the treatment of chronic abacterial prostatitis. Urology. 2003;6:30–32 (in Russ.).]
11. Шевырин А.А., Гурбанов А.Ш. Современный взгляд на этиологию и патогенез мужского бесплодия. Материалы 4-й Всероссийской научной конференции с международным участием «Медико-биологические, клинические и социальные вопросы здоровья и патологии человека». Иваново; 2018:510–514. [Shevyrin A.A., Gurbanov A.Sh. Modern view on the etiology and pathogenesis of male infertility. Proceedings of the 4th All-Russian Scientific Conference with international participation "Medical, biological, clinical and social issues of human health and pathology." Ivanovo; 2018:510–514 (in Russ.).]
12. Павлов Ю.П. Новые подходы к лечению хронического простатита и синдрома хронической тазовой боли. РМЖ. 2016;12(9):536–537. [Pavlov Yu.P. New approaches to the treatment of chronic prostatitis and chronic pelvic pain syndrome. RMJ. 2016;12(9):536–537 (in Russ.).]
13. Спивак Л.Г. Диагностика и терапия хронического простатита и связанных с ним нарушений фертильности с использованием α -адреноблокаторов: дис... канд. мед. наук. М.; 2005. [Spivak L.G. Diagnosis and therapy of chronic prostatitis and related fertility disorders using α -adrenoblockers: thesis. M.; 2005 (in Russ.).]

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

Особенности лечения пациентов с мужским фактором бесплодия в условиях пандемии COVID-19

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

За последние 20 лет доля мужского фактора в бесплодном браке выросла с 30% до 50%. Причинами развития данного состояния могут выступать различные заболевания и патологические процессы, в т. ч. обусловленные вирусными инфекциями, в частности SARS-CoV-2. В статье обсуждаются возможные механизмы влияния SARS-CoV-2 на мужскую репродуктивную систему, среди которых повреждение тканей яичка вследствие проникновения SARS-CoV-2 в клетку посредством присоединения белка S к ангиотензинпревращающему ферменту 2-го типа, который может присутствовать в клетках ткани яичка. Кроме того, не только сам вирус, но и проводимая терапия могут негативно воздействовать на мужскую репродуктивную функцию. Обоснована оправданность назначения антиоксидантов в условиях системного воспалительного процесса, сопровождающегося лихорадкой, который может усиливать окислительный стресс и обладать гонадотоксическим эффектом. Представлены результаты исследований, подтверждающих эффективность одного из наиболее изученных антиоксидантных комплексов АндроДоз®. Он значительно улучшает качественный состав эякулята и может быть рекомендован при мужском бесплодии, обусловленном окислительным стрессом.

Ключевые слова: COVID-19, SARS-CoV-2, мужское бесплодие, гематотестикулярный барьер, окислительный стресс, антиоксиданты.

Для цитирования: Кузьменко А.В., Кузьменко В.В., Гяургиев Т.А. Особенности лечения пациентов с мужским фактором бесплодия в условиях пандемии COVID-19. *PMЖ.* 2020;13:10–12.

ABSTRACT

Treatment characteristics of patients with male factor infertility in COVID-19

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

Voronezh State Medical University named after N.N. Burdenko, Voronezh

Over the past 20 years, the male factor infertility in marriage has increased from 30% to 50%. The causes of this condition can be various diseases and pathological processes, including those caused by viral infections, in particular SARS-CoV-2. The article discusses possible mechanisms of SARS-CoV-2 effect on the male reproductive system, including damage to testicular tissues due to the SARS-CoV-2 penetration into the cell by attaching the S protein to the angiotensin-converting enzyme-2, which may be present in testicular tissue cells. Besides, not only the virus itself, but also the therapy can negatively affect male reproductive function. The article justifies the use of antioxidants in the setting of a systemic inflammatory process accompanied by fever, which can increase oxidative stress and have a gonadotoxic effect. The study results confirming the efficacy of one of the most studied antioxidant complexes — AndroDoz® — are presented. It significantly improves the semen quality and can be recommended for male infertility due to oxidative stress.

Keywords: COVID-19, SARS-CoV-2, male infertility, blood-testis barrier, oxidative stress, antioxidants.

For citation: Kuzmenko A.V., Kuzmenko V.V., Gyaurgiev T.A. Treatment characteristics of patients with male factor infertility in COVID-19. *RMJ.* 2020;13:10–12.

ВВЕДЕНИЕ

Проблема бесплодия является одной из наиболее актуальных и значимых в современном мире [1–3]. По различным данным, в нашей стране с ней сталкиваются от 15% до 25% пар [4, 5]. Внедрение вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) в некоторой степени способствовало снижению количества бесплодных браков, тем не менее около 5% пар остаются бездетными даже после проведенного лечения [6]. При этом в течение последних 20 лет доля мужского фактора в бесплодном браке выросла с 30% до 50% [7–9].

Согласно данным ВОЗ, более половины мужчин с бесплодием имеют аномальные показатели эякулята [1]. При этом более чем у 80% из них репродуктивная патология связана с избыточным образованием активных форм кислорода (АФК) [10–12]. АФК постоянно образуются в про-

цессе клеточного метаболизма, и в физиологических количествах они необходимы для зачатия [11]. Избыток АФК инактивируется с помощью системы антиоксидантной защиты организма [12]. В том случае, когда их продукция превышает защитные возможности организма, развивается окислительный стресс, который вызывает повреждение липидов, белков, клеточных мембран и молекул ДНК сперматозоидов [13]. Причинами развития данного состояния могут выступать различные заболевания и патологические процессы, которые затрагивают не только половую, но и другие системы организма.

Одним из значимых событий 2020 г. стала пандемия новой коронавирусной инфекции (COVID-19). В настоящее время выявлено уже более 16 млн заболевших, а более 640 тыс. из них умерли [14].

Коронавирусная инфекция представляет собой острое респираторное вирусное заболевание, характеризующееся преимущественным поражением верхних дыхательных путей. Оно вызывается РНК-содержащим вирусом SARS-CoV-2 рода *Betacoronavirus* из семейства *Coronaviridae*, который является седьмым членом данного семейства, передающимся от человека к человеку [15]. В течение последних 20 лет были объявлены три пандемии, связанные с коронавирусом, среди которых SARS в 2002 г. и в 2003 г., а также ближневосточный респираторный синдром MERS в 2012 г. Данные об этих пандемиях позволили ускорить понимание эпидемиологии и патогенеза SARS-CoV-2 [16]. Однако, несмотря на то, что за прошедший год было проведено более 500 клинических исследований, посвященных оценке различных вариантов лечения, четкой и обоснованной терапевтической стратегии, позволяющей снизить уровень смертности от COVID-19, в настоящее время еще не разработано [14].

Пандемия COVID-19 вызвала серьезные проблемы для здравоохранения, научных исследований и медицинских сообществ на всех уровнях [17]. Одной из этих проблем стала возможность неблагоприятного воздействия SARS-CoV-2 на мужское репродуктивное здоровье. Кроме того, ряд авторов высказывали опасение в отношении влияния пандемии COVID-19 на рождаемость в мире [18].

Распространение SARS-CoV-2 привело к остановке работы клиник, реализующих программы ВРТ. Рекомендации избегать участия в данных программах в период пандемии были даны потенциальным пациентам и донорам почти всеми международными репродуктивными сообществами в первую очередь с целью разгрузки медицинских служб. Однако позднее был поднят вопрос о неотъемлемом праве человека на размножение, в связи с чем были опубликованы соответствующие рекомендации профессиональных организаций по наилучшей практике анализа рисков и использования средств индивидуальной защиты и мер социального дистанцирования [19, 20]. По мнению ряда исследователей, демографические последствия прекращения работы репродуктивных служб могут оказаться сопоставимыми с потерями, связанными с самой пандемией [21].

Тем не менее до настоящего времени нет подтвержденных данных о влиянии SARS-CoV-2 на мужскую репродуктивную систему [22–24].

Влияние SARS-CoV-2 на мужскую репродуктивную систему

Известно, что в SARS-CoV-2 содержится четыре основных структурных белка: нуклеокапсид (N), спайк (S), мелкие мембраны (SM) и мембраны (M). Основным путем проникновения SARS-CoV-2 в клетку является присоединение белка S к ангиотензинпревращающему ферменту 2-го типа (АПФ-2), который может присутствовать в клетках ткани яичка. Он в большом количестве продуцируется в клетках Лейдига и Сертолли и может приводить к патологическим изменениям [25]. Присутствие вируса в крови рассматривается как одна из основных причин положительных образцов спермы. Гематотестикулярный барьер не является совершенной преградой, особенно в условиях системного или местного воспаления. Как минимум 11 из известных вирусов, вызывающих вирусемию, обнаруживаются в яичках. Некоторые из них размножаются в муж-

ском репродуктивном тракте, другие могут сохраняться в клетках или секретах в виде свободных частиц в течение длительного периода времени. Однако, как и в случае с ВИЧ, вероятно, существует определенный вирусный порог, который должен быть преодолен, для выявления SARS-CoV-2 в эякуляте [26].

Также открыт вопрос ассоциированного с вирусом воспалительного повреждения ткани яичка (иммунного орхита) и появления антиспермальных антител (АСАТ), приводящих к иммунологическому мужскому бесплодию. Согласно данным ряда исследований SARS-CoV, в которых было выявлено негативное воздействие вируса на яичко в посмертных гистологических образцах ткани, именно орхит может быть одним из проявлений этой вирусной инфекции [27, 28]. В одном из исследований 19% пациентов жаловались на боли в яичке (орхит) [29]. Однако в другой работе было продемонстрировано полное отсутствие вируса в образцах спермы и в яичках инфицированных мужчин [30]. Безусловно, данный вопрос требует дальнейшего изучения.

Кроме того, не только наличие самого вируса, но и вызванные им патологические изменения, а также проводимая терапия могут негативно сказываться на репродуктивной функции. Системный воспалительный процесс, сопровождающийся лихорадкой, которая при SARS-CoV-2 может сохраняться до 20 сут, может влиять на сперматогенез за счет усиления окислительного стресса и обладать гонадотоксическим эффектом. Подобный эффект может возникнуть также и на фоне терапии антибиотиками и другими средствами, применяемыми при SARS-CoV-2.

В физиологических условиях окислительно-восстановительное равновесие поддерживается ферментативными и неферментативными системами. Вирусы нарушают это равновесие, вызывая окислительный стресс, который облегчает определенные этапы жизненного цикла вируса и активирует воспалительную реакцию. Данные механизмы характерны как для ДНК-, так и для РНК-вирусов [26]. Следствием окислительного стресса могут быть изменения основных параметров эякулята, нарушения функции и морфологии сперматозоидов, повреждение мембран и ДНК. Таким образом, оправданным с точки зрения сохранения и поддержания репродуктивной функции может быть применение антиоксидантов.

Возможности коррекции нарушений, вызванных SARS-CoV-2

Одним из наиболее изученных антиоксидантных комплексов является АндроДоз[®], в состав которого входят L-аргинин, L-карнитин, L-карнозин, коэнзим Q10, глицеризиновая кислота, цинк, селен, витамин А, витамин Е. Компоненты АндроДоза[®] проявляют синергизм — в комбинации они действуют значительно сильнее и достигают выраженного эффекта в более низких дозах, чем при применении по отдельности [31–34].

Эффективность данного комплекса была подтверждена многими клиническими исследованиями [35–39].

Так, Е.С. Дендеберов и соавт. [35] в результате исследования, в которое входили 104 пациента, принимавшие АндроДоз[®] в течение 3 мес., выявили увеличение объема эякулята на 45,7%, концентрации сперматозоидов на 18,5%, общей подвижности на 33,7%, активной подвижности

на 38,4% и количества сперматозоидов с нормальной морфологией на 50%.

А.А. Проскурин и соавт. [36] отметили увеличение концентрации в 1,53 раза, подвижности в 7,43 раза, доли морфологически нормальных форм в 6,75 раза и объема эякулята в 1,95 раза у мужчин, принимавших АндроДоз® [36].

Согласно данным, полученным А.А. Камаловым и соавт. [37], у 64 (88%) пациентов с нарушением сперматогенеза и иммунологическим фактором infertility через 3 мес. после начала приема АндроДоза® выявили повышение объема эякулята, концентрации сперматозоидов, количества жизнеспособных и прогрессивно подвижных сперматозоидов, а также доли сперматозоидов, имеющих нормальную морфологию. Положительный эффект терапии сохранялся и через 3 мес. после ее завершения, при этом было зафиксировано 8 (11%) случаев наступления беременности [37].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В настоящее время в условиях пандемии COVID-19 и существующих демографических проблем следует уделять особое внимание пациентам, обращающимся по поводу репродуктивных нарушений после перенесенной инфекции COVID-19. Несмотря на противоречивые данные, представленные в литературе, и отсутствие исследований с большим размером выборки, позволяющих точно определить механизмы воздействия вируса SARS-CoV-2 на репродуктивную систему мужчин, существует теоретическая возможность повреждения яичка и развития в последующем бесплодия. Также необходимы дальнейшие исследования для уточнения долгосрочного влияния SARS-CoV-2 на репродуктивную функцию. Тем не менее развивающийся на фоне заболевания окислительный стресс может негативно влиять на фертильность мужчин. В этих условиях оправданным с точки зрения сохранения и поддержания репродуктивной функции может быть применение антиоксидантов. Комплекс АндроДоз® зарекомендовал себя как эффективное и безопасное средство, которое может быть использовано в качестве антиоксидантной терапии. Он значительно улучшает качественный состав эякулята, что подтверждается результатами многочисленных исследований, и может быть рекомендован при мужском бесплодии, обусловленном окислительным стрессом.

Благодарность

Редакция благодарит компанию STADA за оказанную помощь в технической редакции настоящей публикации.

Литература

- Agarwal A., Mulgund A., Hamada A., Chyatte M.R. A unique view on male infertility around the globe. *Reprod Biol Endocrinol.* 2015;(13):37. DOI: 10.1186/s12958-015-0032-1.
- Клинические рекомендации по андрологической урологии. Под ред. П.А. Щеплева. М.: Медфорум; 2016. [Clinical recommendations for andrological urology. P.A. Scheplev, ed. M.: Medforum; 2016 (in Russ.).]
- Levine H., Jørgensen N., Martino-Andrade A. et al. Temporal trends in sperm count: a systematic review and meta-regression analysis. *Hum Reprod Update.* 2017;23(6):646-659. DOI: 10.1093/humupd/dmx022.
- Nieschlag E., Behre H.M., Nieschlag S., eds. *Andrology: Male Reproductive Health and Dysfunction.* 3rd ed. Springer-Verlag Berlin Heidelberg; 2010. DOI: 10.1007/978-3-540-78355.
- Punab M., Poolamets O., Paju P. et al. Causes of male infertility: a 9-year prospective monocentre study on 1737 patients with reduced total sperm counts. *Hum Reprod.* 2017;32(1):18-31. DOI: 10.1093/humrep/dew284.

- Gamidov S.I., Ovchinnikov R.I., Popova A.Yu. et al. Роль мужского фактора бесплодия в программе вспомогательных репродуктивных технологий. *Андрология и генитальная хирургия.* 2017;3:28-36. [Gamidov S.I., Ovchinnikov R.I., Popova A. Yu. et al. The role of the male factor of infertility in the program of assisted reproductive technologies. *Andrology and genital surgery.* 2017;3:28-36 (in Russ.).]
- Аляев Ю.Г., Григорян В.А., Чалый М.Е. Нарушение половой и репродуктивной функции у мужчин. М.: Литтерра; 2006. [Alyayev Yu.G., Grigoryan V.A., Chaly M.E. Violation of sexual and reproductive function in men. M.: Litterra; 2006 (in Russ.).]
- Dohle G.R., Colpi G.M., Hargreave T.B. et al. For European Association of Urology. Guidelines on male infertility. *Eur Urol.* 2005;48:703-711.
- Shabana W., Teleb I., Dawod T. et al. Predictors of improvement in semen parameters after varicocele treatment for male subfertility: A prospective study. *Can Urol Assoc J.* 2015;9(9-10):E579-E582. DOI: 10.5489/auaj.2808.
- Громенко Д.С., Галимов Ш.Н., Шемагонов Д.В. Роль активных форм кислорода в формировании мужской infertility. *Казанский медицинский журнал.* 2007;88(4):23-24. [Gromenko D.S., Galimov Sh.N., Shemagonov D.V. Role of reactive oxygen species in the formation of male infertility. *Kazan Medical Journal.* 2007;88(4):23-24 (in Russ.).]
- Plessis S.D., Agarwal A., Halabi J., Tvrda E. Contemporary evidence on the physiological role of reactive oxygen species in human sperm function. *J Assist Reprod Genet.* 2015;32(4):509-520. DOI: 10.1007/s10815-014-0425-7.
- Griveau J.F., Le Lannou D. Reactive oxygen species and human spermatozoa: physiology and pathology. *Int J Androl.* 1997;20(2):61-69.
- Sabeti P., Pourmasumi S., Rahiminia T. et al. Etiologies of sperm oxidative stress. *Int J Reprod Biomed (Yazd).* 2016;14(4):231-240. DOI: 10.17650/2070-9781-2014-3-33-41.
- Thorlund K., Dron L., Park J. et al. A Real-Time Dashboard of Clinical Trials for COVID-19. *Lancet Digit Health* 2020;2(6):e286-e287. DOI: 10.1016/S2589-7500(20)30086-8.
- Mungroo M.R., Khan N.A., Siddiqui R. Novel Coronavirus: Current Understanding of Clinical Features, Diagnosis, Pathogenesis, and Treatment Options. *Pathogens* 2020;9:297. DOI: 10.3390/pathogens9040297.
- Jin Y., Yang H., Ji W. et al. Virology, epidemiology, pathogenesis, and control of COVID-19. *Viruses.* 2020;12:E372. DOI: 10.3390/v12040372.
- Fauci A.S., Lane H.C., Redfield R.R. Covid-19 — Navigating the Uncharted. *N Engl J Med.* 2020;382:1268-1269. DOI: 10.1056/NEJMe2002387.
- Cardona Maya W.D., Du Plessis S.S., Velilla P.A. SARS-CoV-2 and the Testis: Similarity with Other Viruses and Routes of Infection. *Reprod Biomed Online.* 2020. DOI: 10.1016/j.rbmo.2020.04.009. S1472648320301887.
- COVID-19 Working group. G. ESHRE guidance on recommending ART treatments. (Electronic resource.) https://www.eshre.eu/-/media/sitecore-files/Guidelines/COVID19/ESHRE-Guidance-on-Recommendng-ART-treatments_update-04052020.pdf (access date: 19.09.2020).
- ASRM patient management and clinical recommendations during the Coronavirus (COVID-19) pandemic update #5. (Electronic resource.) <https://www.asrm.org/globalassets/asrm/asrm-content/news-and-publications/covid-19/covidtaskforceupdate5.pdf> (access date: 19.09.2020).
- Monteleone P.A., Nakano M., Lazar V. et al. A review of initial data on pregnancy during the COVID-19 outbreak: implications for assisted reproductive treatments. *JBRA Assist Reprod.* 2020;24:219-225. DOI: 10.5935/1518-0557.20200030.
- Wang Z., Xu X. ScRNA-Seq Profiling of Human Testes Reveals the Presence of the ACE2 Receptor, A Target for SARS-CoV-2 Infection in Spermatogonia, Leydig and Sertoli Cells. *Cells.* 2020;9:920. DOI: 10.3390/cells9040920.
- Esteves S.C., Lombardo F., Garrido N. et al. SARS-CoV-2 pandemic and repercussions for male infertility patients: a proposal for the individualized provision of andrological services. *Andrology* 2020;10.1111/andr.12809. DOI: 10.1111/andr.12809. Online ahead of print.
- Stanley K.E., Thomas E., Leaver M., Wells D. Coronavirus Disease (COVID-19) and Fertility: Viral Host Entry Protein Expression in Male and Female Reproductive Tissues. *Fertil Steril.* 2020;114(1):33-43. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2020.05.001.
- Fan C., Li K., Ding Y. et al. ACE2 expression in kidney and testis may cause kidney and testis damage after 2019-nCoV infection. Preprint from medRxiv. 2020.
- Salam A.P., Horby P.W. The breadth of viruses in human semen. *Emerg Infect Dis.* 2017;23(11):1922-1924. DOI: 10.3201/eid2311.171049.
- Xu J., Qi L., Chi X. et al. Orchitis: a complication of severe acute respiratory syndrome (SARS) 1. *Biol Reprod.* 2006;74:410-416.
- Zhao J., Zhou G., Sun Y. SARS coronavirus could cause multi-organ infection. *Med J Chinese People's Liberation Army.* 2003;28:697-698.
- Pan F., Xiao X., Guo et al. No Evidence of SARS-CoV-2 in Semen of Males Recovering from COVID-19. *Fertil Steril* 2020;113(6):1135-1139. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2020.04.024.
- Song C., Wang Y., Li W. et al. Absence of 2019 Novel Coronavirus in Semen and Testes of COVID-19 Patients. *Biol Reprod.* 2020;103(1):4-6. DOI: 10.1093/biolre/iaaa050.
- Корнеев И.А. Терапия мужского бесплодия: анализ исследований. *Медицинский совет.* 2019;(13):99-104. [Korneev I.A. Male infertility treatments: clinical overview. *Medical Council.* 2019;(13):99-104 (in Russ.).] DOI: 10.21518/2079-701X-2019-13-99-104.
- Почерников Д.Г. Опыт лечения идиопатической формы мужского бесплодия за последние пять лет (обзор литературы). *PMЖ. Медицинское обозрение.* 2018;2(1):26-29. [Pochernnikov D.G. Experience of the treatment of the idiopathic form of male infertility for the last five years (literature review). *RMJ. Medical Review.* 2018;2(1):26-29 (in Russ.).]

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

ГОТОВИТЬСЯ К БЕРЕМЕННОСТИ — ЭТО ПО-МУЖСКИ!



АНДРОДОЗ — СБАЛАНСИРОВАННЫЙ АНТИОКСИДАНТНЫЙ КОМПЛЕКС ДЛЯ УЛУЧШЕНИЯ КАЧЕСТВА СПЕРМЫ

- Способствует улучшению репродуктивной функции у мужчин
- Повышает концентрацию и подвижность сперматозоидов
- Может использоваться при подготовке к зачатию



БАД. НЕ ЯВЛЯЕТСЯ ЛЕКАРСТВОМ

ИЗГОТОВИТЕЛЬ: ООО «Витамер», 129110, г. Москва, Орлово-Давыдовский пер., д. 1, пом. III (адрес производства: Владимирская обл., г. Петушки, ул. Совхозная, д. 11). ООО НПО «ФармВИЛАР», 249096, Калужская область, г. Малоярославец, ул. Коммунистическая, д. 115. МАРКЕТИНГ И ДИСТРИБЬЮЦИЯ: АО «Нижфарм», Россия, 603950, г. Нижний Новгород, ул. Салганская, д. 7, Бокс №459, тел. +7 (831) 278-80-88, факс: +7 (831) 430-72-13. Свидетельство о государственной регистрации: № RU.77.99.11.003.Е.001623.04.17 от 04.04.2017 г. Продукт прошел добровольную сертификацию. Имеются противопоказания. Перед применением необходимо проконсультироваться с врачом. Реклама

Опыт лечения гиперактивного мочевого пузыря: клинические наблюдения

К.м.н. Р.В. Салюков^{1,2}, к.м.н. Ю.Р. Салюкова³, М.В. Фролова⁴

¹РУДН, Москва

²АО «Реабилитационный центр для инвалидов «Преодоление», Москва

³ФГБУ «РНЦРР» Минздрава России, Москва

⁴МГУ имени М.В. Ломоносова, Москва

РЕЗЮМЕ

Гиперактивный мочевой пузырь (ГАМП) — довольно распространенный синдром, сопровождающийся рядом симптомов нижних мочевыводящих путей. Первую линию медикаментозной терапии ГАМП представляют препараты группы м-холинолитиков. Препараты этой группы могут проникать через гематоэнцефалический барьер и влиять на когнитивные функции, что делает их небезопасными, особенно для пациентов пожилого возраста. Фезотеродин — единственный препарат из группы м-холинолитиков, который по безопасности и эффективности отнесен к классу В по классификации FORTA. В статье дано описание нескольких клинических случаев ГАМП, различных по этиологии и характеру течения, у пациентов разного пола, возраста и с различным коморбидным фоном. Во всех случаях удалось добиться стойкого положительного эффекта применением препарата фезотеродин. Фезотеродин может применяться у пациентов с дизурическими расстройствами после перенесенной трансуретральной резекции простаты, при ее доброкачественной гиперплазии, при идиопатическом и нейрогенном ГАМП и при неэффективности другого м-холинолитика. Новым перспективным показанием к применению фезотеродина может стать автономная дисрефлексия, но это предположение требует дальнейших исследований.

Ключевые слова: фезотеродин, гиперактивный мочевой пузырь, доброкачественная гиперплазия предстательной железы, нейрогенная дисфункция нижних мочевыводящих путей, автономная дисрефлексия.

Для цитирования: Салюков Р.В., Салюкова Ю.Р., Фролова М.В. Опыт лечения гиперактивного мочевого пузыря: клинические наблюдения. РМЖ. 2020;13:14–18.

ABSTRACT

Treatment experience of overactive bladder: clinical cases

R.V. Salyukov^{1,2}, Yu.R. Salyukova³, M.V. Frolova⁴

¹RUDN University, Moscow

²Rehabilitation Center for Disabled People «Preodolenie», Moscow

³Russian Scientific Center of Roentgenoradiology, Moscow

⁴Lomonosov Moscow State University, Moscow

Overactive bladder (OAB) is a common syndrome accompanied by a number of lower urinary tract symptoms. The first line of medical therapy for OAB is medicines belonging to the group of m-cholinolytics. Medicines of this group are not safe, as they can penetrate the blood-brain barrier and affect cognitive functions, which is especially important in light of the fact that OAB is more common in elderly patients. Fesoterodine is the only drug from m-cholinolytics group that is classified as class B according to the FORTA classification for safety and efficacy. The article presents descriptions of several clinical cases with OAB that differ in the etiology and course, comorbid background, gender and age of patients. In all cases it was possible to achieve a stable positive effect with fesoterodine. Fesoterodine can be used in patients with dysuric disorders after transurethral resection of the prostate, benign prostatic hyperplasia, in the inefficacy of another cholinolytic, and in idiopathic and neurogenic OAB. Autonomic dysreflexia may be a new promising indication for fesoterodine use, but this statement requires further research.

Keywords: fesoterodine, overactive bladder, benign prostatic hyperplasia, neurogenic lower urinary tract dysfunction, autonomic dysreflexia.

For citation: Salyukov R.V., Salyukova Yu.R., Frolova M.V. Treatment experience of overactive bladder: clinical cases. RMJ. 2020;13:14–18.

ВВЕДЕНИЕ

Гиперактивный мочевой пузырь (ГАМП) — довольно распространенный синдром, сопровождающийся рядом симптомов нижних мочевыводящих путей. Симптомы этого заболевания могут быть проявлением нейрогенной дисфункции мочевого пузыря, но могут иметь и идиопатический характер. Синдром ГАМП имеет достаточно точные клинические характеристики: учащенное мочеиспускание в дневное или ночное время, сочетающееся с urgentными позывами и недержанием мочи.

Первую линию медикаментозной терапии ГАМП представляют препараты, относящиеся к группе м-холинолитиков. Препараты этой группы могут проникать через гематоэнцефалический барьер и влиять на когнитивные функции, что делает их небезопасными, особенно для пациентов пожилого возраста.

При лечении пожилых пациентов существует угроза развития полипрагмазии, последствия которой трудно предугадать [1]. Поэтому так важно при назначении терапии опираться на принципы гериатрической медицины, которая

предлагает различные критерии выбора препарата, наиболее безопасного для пожилого пациента. В рамках безопасной стратегии лечения пожилых пациентов разрабатываются различные критерии и списки, к наиболее известным из них относят списки Бирса [2]. Для оценки безопасности препаратов, применяемых пожилыми пациентами, используется классификация FORTA (Fit FOR the Aged) 2008 г. [3]. Классификация FORTA предлагает несколько классов препаратов для пожилых пациентов с учетом реальной практики, а не только исследований, основанных на принципах доказательной медицины. Ни одному препарату для лечения ГАМП не присвоен самый высокий класс безопасности (класс А) по системе FORTA. Фезотеродин — единственный препарат из группы м-холинолитиков, который по безопасности и эффективности отнесен к классу В. К классу В (В-efeficial) в системе FORTA отнесены препараты, имеющие некоторые ограничения по эффективности или безопасности, но показывающие наибольшую доказанную или очевидную эффективность при лечении пожилых людей [4].

Приводим клинические случаи ГАМП, различных по этиологии и характеру течения, у пациентов разного пола, возраста и с различным коморбидным фоном.

Клиническое наблюдение № 1

Мужчина, 74 года, обратился в клинику с жалобами на учащенные позывы к мочеиспусканию, затрудненное мочеиспускание небольшими порциями, часто носящее неотложный характер, ночное мочеиспускание до 3–4 раз. Сопутствующее заболевание — сахарный диабет 2 типа. Пациент постоянно принимает метформина гидрохлорид.

В анамнезе у пациента два эпизода острой задержки мочеиспускания, длительный период неэффективной терапии симптомов опорожнения мочевого пузыря. За 2 мес. до обращения он перенес трансуретральную резекцию (ТУР) предстательной железы в связи с ее доброкачественной гиперплазией (ДГПЖ). Пациент отметил, что жалобы, указанные при обращении, появились у него через несколько дней после операции. В течение 2 мес. он получал антибактериальное и противовоспалительное лечение без должного эффекта. Лейкоцитоз в общем анализе крови отсутствовал. Глюкоза крови — 4,9 ммоль/л. В общем анализе мочи лейкоцитов 15–20 в поле зрения, эритроцитов — 1–5 в поле зрения, бактерий не обнаружено. При бактериологическом исследовании мочи роста микрофлоры не получено. По данным трансректальной ультрасонографии предстательной железы суммарный объем ее составил 22 см³ (по данным амбулаторной карты, объем предстательной железы до операции составлял 74 см³), контуры четкие и ровные, капсула непрерывная, прослеживается по всей поверхности. Структура центральной доли предстательной железы умеренно диффузно неоднородная, с наличием мелких фокусов повышенной эхоплотности. В простатическом отделе определяется дефект до 9 мм вследствие ТУР. Структура периферической зоны однородная, средней эхогенности, без очаговых изменений. УЗИ не выявило остаточной мочи.

По данным дневников мочеиспускания, пациент выделяет мочу порциями до 90 мл 11–12 раз в сутки, мочеиспускание носит императивный характер, периодически сопровождается подтеканием мочи небольшими порциями. Тестирование по шкале I-PSS показало 13 баллов с пре-

обладанием симптомов накопления мочевого пузыря (по данным амбулаторной карты, I-PSS до операции составлял 27 баллов). Данные урофлоуметрии нерепрезентативны из-за небольшого объема выделяемой мочи.

Учитывая симптомы ГАМП, в качестве монотерапии пациенту был назначен фезотеродин (Товиаз®) в дозе 8 мг/сут на 3 мес. Рекомендованы контроль остаточной мочи и ведение дневников мочеиспускания в течение 3 сут не реже 2 раз в месяц. Значительный эффект был достигнут уже к концу первого месяца лечения. Пациент отметил снижение частоты дневных (до 4–5 раз) и ночных (до 2 раз) микций, исчезновение императивных позывов и недержания мочи, снижение показателя I-PSS до 7 баллов. Контрольное УЗИ не выявило остаточной мочи.

Представленное клиническое наблюдение демонстрирует возможность использования фезотеродина, представителя м-холинолитиков, для купирования дизурии после оперативного лечения ДГПЖ. Симптомы накопления у этого пожилого пациента были связаны не только с перенесенным оперативным лечением, но и с длительно существовавшей до операции инфравезикальной обструкцией. Фезотеродин использовался в качестве монотерапии, с отменой принимавшихся до этого уросептиков, α_1 -адреноблокаторов и противовоспалительных препаратов.

Интересно, что симптомы ГАМП на фоне доброкачественной гиперплазии предстательной железы также могут быть основанием для назначения м-холинолитиков, что подтверждается рекомендациями EAU [5].

Клиническое наблюдение № 2

Мужчина, 54 года, несколько лет наблюдается у уролога по месту жительства с диагнозом «хронический простатит». Жалобы на учащение мочеиспускания днем (через каждые 2 ч) и в ночное время (от 2 до 3 раз), вялую струю мочи, периодически возникающие резкие, трудно сдерживаемые позывы к мочеиспусканию. Считает себя больным в течение последних двух лет, когда впервые обратил внимание на появление указанных жалоб после переохлаждения. Проходил неоднократные курсы лечения хронического простатита без значимого эффекта.

По шкале I-PSS суммарный показатель составил 24 балла с преобладанием симптомов накопления, QoL 4 балла. В сыворотке крови уровень общего простатического специфического антигена (ПСА) составил 1,630 нг/мл, свободного ПСА — 0,580 нг/мл, соотношение свободный/общий составило 35,6%. В общем анализе мочи лейкоцитурии и эритроцитурии нет. При микроскопии секрета предстательной железы 1–2 лейкоцита в поле зрения. При пальцевом исследовании предстательная железа безболезненная, имеет четкие и ровные контуры, сглаженную срединную борозду, тугоэластическую консистенцию, увеличена в размерах незначительно. По данным трансректального УЗИ, предстательная железа имеет четкие и ровные контуры, четко дифференцируемую на всем своем протяжении капсулу. Объем предстательной железы — 36 см³, эхоструктура диффузно неоднородная, средней эхогенности, с узлом гиперплазии, состоящим из боковых и средней долей, общий объем — 11 см³. Периферические отделы предстательной железы не имеют очаговых изменений. По данным урофлоуметрии, максимальная скорость мочеиспускания (Q_{max}) — 11,8 мл/с, средняя скорость мочеиспускания (Q_{ave}) — 8,6 мл/с. Остаточная моча — 98 мл.

Перед выбором метода лечения был проанализирован дневник мочеиспускания, который пациент вел в течение 3 сут. Сведения из дневника: мочился от 9 до 15 раз в сутки с 3–4 эпизодами urgency, 3 ночными микциями, объем мочи — от 50 до 210 мл.

Пациенту была назначена терапия м-холинолитиками в сочетании с α_1 -адреноблокатором. В качестве м-холинолитика был выбран фезотеродин (Товиаз®) в начальной дозе 4 мг/мл. Проводился ежемесячный динамический контроль состояния пациента с контролем остаточной мочи. При контрольном обследовании через 3 мес. лечения балл I-PSS снизился до 9, балл QoL — до 1. У пациента отмечено увеличение объема порций мочи до 300–400 мл. Снизилось количество суточных мочеиспусканий до 8–9, и исчезли эпизоды urgency. Остаточная моча — в пределах 70–80 мл. При контрольной урофлоуметрии Q_{max} — 14,2 мл/с, Q_{ave} — 8,8 мл/с.

М-холинолитики могут быть назначены мужчинам с ДГПЖ [6] при условии, что объем остаточной мочи не превышает 150 мл. При таком объеме остаточной мочи риск острой задержки мочеиспускания минимальный. Приведенный пример указывает не только на возможность эффективного лечения симптомов ГАМП при ДГПЖ, но и демонстрирует возможность того, что у ряда пациентов клинический эффект в подавлении urgency и учащении мочеиспускания может быть достигнут приемом 4 мг/сут препарата. При недостаточной эффективности доза препарата может быть увеличена в 2 раза [7].

Клиническое наблюдение № 3

Женщина, 36 лет, в течение последнего года стала отмечать учащенное мочеиспускание в дневное время, постоянные позывы на мочеиспускание, эпизоды императивных позывов на мочеиспускание. У пациентки в анамнезе двое неосложненных родов, острые циститы, возникавшие с периодичностью 1 раз в 2–3 года. Хронические заболевания отрицает, регулярно посещает гинеколога при диспансеризации. Около месяца назад перенесла цистоскопию, при которой не выявлено изменений со стороны слизистой мочевого пузыря, за исключением небольшого линейного участка метаплазии в области треугольника Льюто.

По данным проведенного обследования не выявлено изменений со стороны верхних мочевыводящих путей, в общем анализе мочи 1–2 лейкоцита в поле зрения. При осмотре в кресле: влагалище рожавшей женщины, пролапса тазовых органов нет, непроизвольного подтекания мочи при кашлевой пробе нет. УЗИ мочевого пузыря не выявило изменений стенки органа, остаточной мочи нет. По данным дневника мочеиспусканий, пациентка мочится небольшими порциями до 18 раз за сутки, с 2–3 urgency позывами, ночные микции отсутствуют.

Выполнено комплексное уродинамическое исследование (КУДИ), выявившее фазовую детрузорную гиперактивность с максимальным детрузорным давлением 35 см вод. ст. и снижением цистометрической емкости до 250 мл. Был назначен фезотеродин (Товиаз®) в дозе 4 мг/сут. Через 4 нед. пациентка отмечала сохранение симптомов учащенного мочеиспускания на фоне заметного снижения частоты urgency и выраженности позывов к мочеиспусканию. Доза препарата была увеличена до 8 мг/сут. Оценка эффективности лечения проведена через 3 мес.

Из дневника мочеиспускания: пациентка мочилась в среднем от 5 до 7 раз в сутки, urgency позывы к мочеиспусканию отсутствовали. По данным контрольного КУДИ, максимальное детрузорное давление составило 10 см водн. ст., цистометрическая емкость восстановилась, эпизодов детрузорной гиперактивности не выявлено. К побочным эффектам препарата она отнесла легкую сухость в полости рта, при этом отметила, что сухость в меньшей степени влияет на качество жизни, нежели постоянные позывы на мочеиспускание.

Приведенный пример демонстрирует эффективное лечение идиопатической формы ГАМП.

Клиническое наблюдение № 4

Женщина, 68 лет, обратилась в клинику в сопровождении дочери, по направлению невролога, у которого наблюдается с диагнозом «лобно-височная деменция с кортикобазальным синдромом». Основные жалобы при обращении касались учащения мочеиспускания днем и в ночное время. Позывы к мочеиспусканию значительно усиливались при звуке падающей воды. Пациентка не успевала дойти до туалетной комнаты, как у нее непроизвольно начинала выделяться моча, что вынуждало использовать абсорбирующие средства.

Заболевание началось в апреле 2019 г., когда у пациентки возникло нарушение речи, ограничения в движении ноги и руки слева на фоне эмоционального потрясения. Из сопутствующих заболеваний можно выделить медикаментозно компенсированную артериальную гипертензию, аутоиммунный тиреозит (находится на заместительной гормональной терапии). По данным МРТ: признаки прогрессирующей атрофии коры больших полушарий, преимущественно за счет правых отделов с заместительным расширением желудочков мозга. На момент обращения, кроме гипотензивной терапии и левотироксина, принимала мемантин 20 мг/сут и троспия хлорид 45 мг/сут.

Неврологический статус: ходит самостоятельно, речь представлена простыми односложными фразами. Память на события жизни грубо не нарушена, нет явных нарушений краткосрочной памяти (по шкале MoCA 21 балл). Отмечается апраксия копирования с рук. Имеются оптико-пространственные нарушения. Изменения мимической мускулатуры за счет центрального пареза лицевого нерва слева. Небольшой тремор покоя языка. Оценка чувствительности рук не показала аномалий по всем модальностям. Тонус правой руки не изменен. Тонус левой руки: спастика с элементами ригидности, легкий парез. Рефлексы: слева 3+, справа 2+. Правая нога с нормальным тонусом, слева спастика с положительным рефлексом Бабинского. Рефлексы: слева 3+, справа 2+. Атаксия и брадикинезия слева. Чувствительность нижних конечностей не нарушена.

Урологический статус: принимает троспия хлорид в дозе 45 мг/сут в течение 2 мес., без значимого эффекта. Мочится небольшими порциями на фоне urgency позывов на мочеиспускание до 25 раз в сутки, с недержанием мочи. Область почек и мочевого пузыря при осмотре и пальпации не изменена. При осмотре в кресле выявлено ректоцеле 1, цистоцеле 0, шейка матки не изменена. Непроизвольного выделения мочи из уретры при кашлевой пробе нет. Уретральным катетером из мочевого пузы-

ря забрана моча для бактериологического исследования, так как в представленном общем анализе мочи выявлено 15–20 лейкоцитов в поле зрения. Последующее исследование не выявило роста бактериальной флоры в моче. При УЗИ мочевого пузыря не выявлено остаточной мочи и иных изменений со стороны почек и мочевого пузыря. По данным КУДИ, у пациентки гиперсенсорный мочевой пузырь с терминальной гиперактивностью на фоне наполнения до 120 мл и произвольным выделением мочи из уретры, помимо ее оттока по уродинамическому катетеру. На фоне приема фезотеродина у пациентки уменьшилось количество мочеиспусканий в дневное и ночное время. Она отказалась от использования урологических прокладок днем, отметила сокращение числа эпизодов ургентности и недержания мочи более чем в 2 раза.

Нейрогенная гиперактивность мочевого пузыря в результате острого и хронического нарушения мозгового кровообращения и демиелинизирующих заболеваний ограничивает применение м-холинолитиков из-за их способности проникать через гематоэнцефалический барьер и влиять на когнитивные функции. Выбор м-холинолитиков для лечения таких пациентов ограничен несколькими препаратами, среди которых тропсия хлорид и фезотеродин [8]. Ввиду недостаточной эффективности тропсия хлорида было принято решение о смене его на фезотеродин (Товиаз®) в дозе 8 мг/сут. Низкая липофильность и высокая молекулярная масса препятствуют проникновению фезотеродина через гематоэнцефалический барьер, что делает его безопасным [9]. В приведенном клиническом примере не отмечено нежелательных эффектов препарата. Известно, что такие эффекты зависят не только от проницаемости гематоэнцефалического барьера, степени дегенерации холинергических нейронов, общей нагрузки антихолинергическими препаратами, но и от исходного когнитивного статуса пациента [10].

Фезотеродин успешно применяется при нейрогенной гиперактивности мочевого пузыря, которая встречается при различных заболеваниях головного мозга, а также при поражениях спинного мозга выше спинальных центров микции [11]. Особенностью ГАМП при супраспинальном уровне повреждения спинного мозга является опасность развития детрузорно-сфинктерной диссинергии. Это состояние часто приводит к осложнениям со стороны верхних мочевыводящих путей [12]. Кроме этого, острые и хронические нарушения мозгового кровообращения чаще развиваются у пациентов пожилого возраста, что также требует применения безопасного препарата, показанного геронтологическим больным. Одним из наиболее эффективных методов лечения таких пациентов является подавление детрузорной гиперактивности с последующим переводом пациента на режим периодической катетеризации мочевого пузыря.

Клиническое наблюдение № 5

Пациент, 28 лет, обратился с жалобами на появившиеся затруднения при мочеиспускании, периодически возникающие в ответ на переполнение мочевого пузыря, головные боли, гиперемию кожных покровов лица и шеи, обильное потоотделение, сопровождающиеся подъемами артериального давления до 180/100 мм рт. ст.

Из анамнеза известно, что в январе 2015 г. мужчина получил позвоночно-спинномозговую травму на уровне

позвонок С4–С5 с ушибом спинного мозга. Оперирован, перенес спондилодез С4–С6. С февраля 2015 г. состояние пациента позволило начать активную реабилитацию. С апреля 2015 г. отмечено значительное улучшение состояния, он смог стоять без опоры. В первые 2 мес. после оперативного лечения у пациента стоял цистостомический дренаж. Затем к нему вернулось чувство позыва к мочеиспусканию, восстановилось произвольное мочеиспускание небольшими порциями, носящее ургентный характер. Цистостомический свищ был заживлен, и пациент начал использовать уропрезерватив. С мая 2018 г. состояние ухудшилось, и появились указанные выше симптомы. При неврологическом осмотре определен уровень повреждения нервной системы как моторный с уровня сегмента С4, сенсорный — с сегмента С5, рефлексы 4+ во всех пробах на всех конечностях. Клонус с кистей больше, чем со стоп. Тонус мышц оценен как спастика в 2 балла по шкале Ашфорта на ногах, в 3 балла на руках. Оценка по шкале ASIA — С. Может с минимальной поддержкой встать с кресла. Требуется время для инициации ходьбы. Может сидеть без опоры. Ходьба спастического типа. Признаки выраженной автономной дисрефлексии на холод и на переполнение мочевого пузыря.

В анализе мочи признаков воспаления и бактериального загрязнения нет. По данным ультрасонографии, структурных изменений мочевыводящих путей нет. Средний объем остаточной мочи — 200 мл. При нейроурологическом осмотре: яркие бульбокавернозный и анальный рефлексы. Мочеиспускание небольшими порциями носит частый и ургентный характер, инициируется раздражением кожных покровов передней брюшной стенки в области мочевого пузыря. Эпизоды головной боли с гиперемией кожных покровов и высоким артериальным давлением (до 180/100 мм рт. ст. при базовом артериальном давлении 110/70 мм рт. ст.) возникают 1–2 раза в сутки. Указанные симптомы расценены как автономная дисрефлексия, главной характеристикой которой является подъем артериального давления на 20 мм рт. ст. от базового значения в ответ на триггеры, в данном случае триггером служило переполнение мочевого пузыря. По данным уродинамического исследования, у пациента фазовая детрузорная гиперактивность с максимальным значением детрузорного давления 79 см вод. ст. Максимальное давление в точке утечки составило 69 см вод. ст.

С целью купирования нейрогенной детрузорной гиперактивности пациенту назначен фезотеродин (Товиаз®) на постоянной основе в дозировке 8 мг/сут, с переводом на периодическую катетеризацию мочевого пузыря. При контрольном осмотре через месяц у пациента исчезли эпизоды автономной дисрефлексии, связанные с переполнением мочевого пузыря. Он отметил значительное улучшение качества жизни. Контрольное уродинамическое исследование через 3 мес. показало значительное снижение максимального детрузорного давления и детрузорного давления в точке утечки.

Этот клинический пример показал возможность м-холинолитика в купировании нейрогенной детрузорной гиперактивности и автономной дисрефлексии. Автономная дисрефлексия возникает при высоком уровне повреждения спинного мозга, выше сегмента Th6 [13]. Она имеет крайне негативные последствия для качества жизни пациента и значительно ухудшает его коморбидный фон.

Сегодня ведутся исследования применения фезотеродина для купирования автономной дисрефлексии и облегчения страданий у наиболее сложных пациентов — инвалидов с травмой спинного мозга [14].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Во всех представленных клинических наблюдениях была успешно применена медикаментозная терапия ГАМП м-холиноблокатором фезотеродином (Товиаз®). Применение фезотеродина позволило добиться выраженного клинического эффекта в виде подавления urgency и снижения частоты позывов к мочеиспусканию при идиопатическом и нейрогенном ГАМП. Фезотеродин демонстрирует эффективность в купировании симптомов накопления у пациентов с ДППЖ в составе комбинированной терапии с α_1 -адреноблокатором. Он может применяться у пациентов с дизурическими расстройствами после перенесенной ТУР предстательной железы, а также при неэффективности другого м-холинолитика в комбинации с ним или с его заменой.

Фезотеродин (Товиаз®) применяется в дозе 4 мг и 8 мг. Лечение лучше начать с 4 мг с последующим увеличением дозы препарата при необходимости или сразу с 8 мг по показаниям. Выбор должен быть сделан индивидуально, в зависимости от клинической ситуации. Обычно нейрогенный ГАМП требует применения более высоких доз м-холинолитика.

Фезотеродин может применяться у геронтологических больных, он единственный из м-холинолитиков по безопасности и эффективности отнесен к классу В по классификации FORTA. Липофильные свойства и высокая молекулярная масса фезотеродина ограничивают его проникновение через гематоэнцефалический барьер, что позволяет минимизировать центральные побочные эффекты, к которым относятся и когнитивные нарушения. Таким образом, фезотеродин может быть применен у пожилых пациентов и пациентов с ГАМП при нарушениях мозгового кровообращения.

Особенностью применения м-холинолитиков у некоторых пациентов со спинальным уровнем поражения нервной системы является необходимость дополнительного дренирования мочевого пузыря, метод выбора — периодическая катетеризация. Новым перспективным

показанием к применению фезотеродина может стать автономная дисрефлексия, но это предположение требует дальнейших исследований.

Благодарность

Редакция благодарит компанию Pierre Fabre за помощь в обеспечении взаимодействия между авторами настоящей публикации.

Литература

1. Kaufman D.W., Kelly J.P., Rosenberg L. et al. Recent Patterns of Medication Use in the Ambulatory Adult Population of the United States: The Slone Survey. *JAMA*. 2002;287(3):337–344. DOI: 10.1001/jama.287.3.337.
2. Beers M.H. Explicit Criteria for Determining Potentially Inappropriate Medication Use by the Elderly: An Update. *Arch Intern Med*. 1997;157(14):1531–1536. DOI: 10.1001/archinte.1997.00440350031003.
3. Wehling M. Multimorbidity and polypharmacy: how to reduce the harmful drug load and yet add needed drugs in the elderly? Proposal of a new drug classification: fit for the aged. *J Am Geriatr Soc*. 2009;57:560–561.
4. Kuhn-Thiel A.M., Weiß C., Wehling M. FORTA authors/expert panel members Consensus Validation of the FORTA (Fit for the Aged) List: A Clinical Tool for Increasing the Appropriateness of Pharmacotherapy in the Elderly. *Drugs Aging*. 2014;31(2):131–140. DOI: 10.1007/s40266-013-0146-0.
5. EAU Guidelines. Edn. presented at the EAU Annual Congress Barcelona. 2019.
6. Matsukawa Y., Takai S., Majima T. et al. Comparison in the efficacy of fesoterodine or mirabegron add-on therapy to silodosin for patients with benign prostatic hyperplasia complicated by overactive bladder: A randomized, prospective trial using urodynamic studies. *Neurourol Urodyn*. 2019;38(3):941–949. DOI: 10.1002/nau.23935.
7. Goldman H.B., Oelke M., Kaplan S.A. et al. Do patient characteristics predict which patients with overactive bladder benefit from a higher fesoterodine dose? *Int Urogynecol J*. 2019;30(2):239–244. DOI: 10.1007/s00192-018-3640-4.
8. Kerdraon J., Robain G., Jeandel C. et al. Groupe de recherche appliquée à la pelvi-périnéologie de la personne âgée (GRAPPPA). Traitement anticholinergique de l'hyperactivité vésicale de la personne âgée et ses impacts sur la cognition. *Revue de la littérature*. [Impact on cognitive function of anticholinergic drugs used for the treatment of overactive bladder in the elderly. *Prog Urol*. 2014;24(11):672–681 (in French)]. DOI: 10.1016/j.purol.2014.06.003.
9. Gamé X., Peyronnet B., Cornu J.N. Fesoterodine: Pharmacological properties and clinical implications. *Eur J Pharmacol*. 2018;833:155–157. DOI: 10.1016/j.ejphar.2018.05.036.
10. Callegari E., Malhotra B., Bungay P.J. et al. A comprehensive non-clinical evaluation of the CNS penetration potential of antimuscarinic agents for the treatment of overactive bladder. *Br J Clin Pharmacol*. 2011;72(2):235–246.
11. Wein A.J., Rackley R.R. Overactive bladder: a better understanding of pathophysiology, diagnosis and management. *J Urol*. 2006;175(3 Pt 2):S5–10.
12. Stoffel J.T. Detrusor sphincter dyssynergia: a review of physiology, diagnosis, and treatment strategies. *Transl Androl Urol*. 2016;5(1):127–135. DOI: 10.3978/j.issn.2223-4683.2016.01.08.
13. Клинические рекомендации. Нейрогенная дисфункция нижних мочевыводящих путей. 2020. [Clinical guidelines. Neurogenic dysfunction of the lower urinary tract. 2020 (in Russ.)].
14. Walter M., Ramirez A.L., Lee A.H. et al. Protocol for a phase II, open-label exploratory study investigating the efficacy of fesoterodine for treatment of adult patients with spinal cord injury suffering from neurogenic detrusor overactivity for amelioration of autonomic dysreflexia. *BMJ Open*. 2018;8(11): e024084.

Лечение симптомов [учащенного мочеиспускание и/или императивные позывы, и/или императивное недержание мочи] у взрослых пациентов с синдромом ГИПЕРАКТИВНОГО МОЧЕВОГО ПУЗЫРЯ.

8 мг

4 мг

8 мг

4 мг

Достижение
оптимальной эффективности
для Ваших пациентов⁽¹⁾



Товиаз[®]
фезотеродина fumarat
**ВОССТАНОВИТЬ
КОНТРОЛЬ**

НОВАЯ ПУБЛИКАЦИЯ 2019⁽²⁾

Товиаз[®] с гибкой системой дозирования занимает самый высокий рейтинг в МКАПР модели по мнению экспертов⁽²⁾

Пациентам, не достигшим оптимальной эффективности, возможно увеличить дозировку⁽¹⁾

97% пациентов удовлетворены препаратом Товиаз[®] в исследовании длительной терапии с использованием гибкой системы дозирования^{*(3)}



МКАПР – многокритериальный анализ принятых решений.

⁽¹⁾ Среди пациентов, продолжавших лечение препаратом Товиаз[®] в течение 24 месяцев проводился опрос удовлетворенности терапией.

⁽²⁾ Michel MC, Staskin D. Understanding dose titration: overactive bladder treatment with fesoterodine as an example. Eur Urol Suppl. 2011;10:8-13. 2. Chapple CR, et al. Multicriteria Decision Analysis Applied to the Clinical Use of Pharmacotherapy for Overactive Bladder Symptom Complex. Eur Urol Focus [2019]. In Press. <https://doi.org/10.1016/j.euf.2019.09.020>. 3. Van Kerrebroeck PEV, et al. Long-term safety, tolerability and efficacy of fesoterodine treatment in subjects with overactive bladder symptoms. Int J Clin Pract. 2010;64(5):584-93.

Торговое название: Товиаз[®]. МНН: Фезотеродин. Лекарственная форма: таблетки пролонгированного действия. Состав: 1 таблетка пролонгированного действия содержит фезотеродина fumarat — 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. Тяжелое 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, непереносимостью 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 недель регулярного приема препарата, эффективность лечения следует оценивать через 8 недель терапии. Подобная 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 аптеки: по рецепту. Перед применением необходимо ознакомиться с полной версией инструкции по применению препарата для медицинского применения. По вопросам безопасности и качества препарата Товиаз обращайтесь в компанию Пфайзер по телефону: +7 (495) 2875000. РУ № ЛП-002016.


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
PP-TOV-RUS-0035 20.03.2020

Реклама

Клинические эффекты и механизм действия препаратов в урологии: все ли мы знаем? (Пост-релиз)

РЕЗЮМЕ

28 ноября 2020 г. в Москве в рамках XX конгресса Российского общества урологов состоялось секционное заседание, посвященное симптомам мочевого пузыря, хроническому простатиту, синдрому хронической тазовой боли у мужчин. Среди спикеров был профессор Л.Г. Спивак, представивший доклад на тему: «Клинические эффекты и механизм действия препаратов в урологии: все ли мы знаем?». Один из вопросов был посвящен подходам к лечению пациентов с дизурией и возможностям симптоматической терапии. Применительно к проблеме доброкачественной гиперплазии предстательной железы и хронического простатита рассмотрена роль цитомединов в функционировании различных органов и тканей. Определено место органопрепаратов в лечении указанных патологических состояний.

Ключевые слова: дизурия, хронический простатит, доброкачественная гиперплазия предстательной железы, дизурия, нейрогуморальная регуляция, цитокины, пептиды.

Для цитирования: Клинические эффекты и механизм действия препаратов в урологии: все ли мы знаем? (Пост-релиз). РМЖ. 2020;13:20–22.

ABSTRACT

Clinical effects and mechanism of action concerning drugs in urology: do we know everything? (Post-release)

On November 28, 2020, in Moscow, a breakout session was held on lower urinary tract symptoms, chronic prostatitis, and chronic pelvic pain syndrome in men within the framework of the XX Congress of the Russian Society of Urology. Among the speakers was Professor L.G. Spivak, who presented a report on the topic: "Clinical effects and mechanism of action concerning drugs in urology: do we know everything?"

One of the questions was devoted to the treatment methods of patients with dysuria and the possibilities of symptomatic therapy. The cytomedins role in the functioning of various organs and tissues was considered in relation to the problem of benign prostatic hyperplasia and chronic prostatitis. The place of organotherapy drugs in the treatment of these pathological conditions was determined.

Keywords: dysuria, chronic prostatitis, benign prostatic hyperplasia, neurohumoral regulation, cytokines, peptides.

For citation: Clinical effects and mechanism of action concerning drugs in urology: do we know everything? (Post-release). RMJ. 2020;13:20–22.

В Москве 28 ноября 2020 г. в рамках XX конгресса Российского общества урологов состоялось секционное заседание, посвященное симптомам мочевого пузыря, хроническому простатиту, синдрому хронической тазовой боли у мужчин. Тема одного из прозвучавших докладов: «Клинические эффекты и механизм действия препаратов в урологии: все ли мы знаем?».



Леонид Григорьевич Спивак, доктор медицинских наук, профессор института урологии и репродуктивного здоровья человека ФGAOY BO Первый MГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), в своем выступлении остановился на двух проблемах: дизурии, которая является одним из самых клинически ярких урологических синдромов по своей симптоматике и влиянию

на качество жизни пациентов, и заболеваниях предстательной железы — хроническом простатите (ХП) и доброкачественной гиперплазии предстательной железы (ДГПЖ).

Л.Г. Спивак подчеркнул, что первоочередной задачей терапии является устранение причин, вызывающих дизурию (табл. 1).

Возникновение дизурии связано с раздражением нервных сенсорных окончаний, расположенных непосредственно в уретелии и подслизистом слое мочевого пузыря. Раздражение может быть обусловлено различными физическими и химическими факторами: как непосредственно механическим воздействием (катетер, камень мочевого пузыря, инородное тело и т. д.), так и действием воспалительных цитокинов инфекционного и неинфекционного генеза (бактериальный, лучевой, химический цистит и др.), в т. ч. и при заболеваниях соседних органов.

Терапия дизурии включает этиотропное лечение основного заболевания (например, прием антибактериальных препаратов для лечения бактериального цистита), а также патогенетическое и симптоматическое лечение. Для решения последней задачи наиболее часто применяются препараты с местноанестезирующим действием, антихолинэргические, нестероидные противовоспалительные препараты, а также α -адреноблокаторы.

Мощным перспективным способом улучшения качества жизни пациентов с дизурией может стать применение селективного анальгетика для мочевого пузыря — препарата феназопиридин.

Феназопиридин, известный с 1914 г., по формуле представляет собой моногидрохлорид 3-фенилазо-2,6-диаминопиридина и по сути является азокрасителем. Это темно-красный микрокристаллический порошок, создающий

Таблица 1. Причины возникновения дизурии

Категория причин	Причины
Инфекционные заболевания	Цистит, уретрит, пиелонефрит, инфекции, передающиеся половым путем, вульвовагинит, цервицит, простатит, орхоэпидидимит
Неинфекционные факторы	Инородное тело в мочевыводящих путях (стент, катетер, камень), ДГПЖ, синдром Рейтера
Анатомические особенности	Стриктура или дивертикул уретры
Лекарственные средства или пищевые агенты	Спермициды, интимные дезодоранты, циклофосфамид, опиаты, кетамин, нифедипин и др., острая и иная пища, раздражающая мочевой пузырь
Гинекологическая патология	Атопический вагинит, эндометриоз
Дерматологические заболевания	Контактный дерматит, склероатрофический лишай, красный плоский лишай, псориаз, синдром Стивенса — Джонсона, синдром Бехчета
Неясная этиология	Интерстициальный цистит
Опухолевый генез	Рак мочевого пузыря, лимфома, метастазы, рак влагалища или вульвы, парауретральная лейомиома, рак простаты или полового члена
Травматическое повреждение	Операции на органах малого таза, лучевая терапия, наличие инородного тела в мочевыводящих путях

кислую реакцию мочи и окрашивающий ее в красно-оранжевый цвет, о чем следует информировать пациента.

Феназопиридин действует избирательно, только на слизистую мочевого пузыря: выделяясь с мочой, он снижает чувствительность слизистой нижних мочевыводящих путей, блокируя проведение болевых импульсов от мочевого пузыря по чувствительным волокнам и оказывая местный анальгетический эффект (рис. 1).

Таким образом, феназопиридин (Феназалгин®) способен снимать жжение, боль и уменьшать частоту позывов к мочеиспусканию уже через 20 мин после приема и далее на протяжении 24–48 ч. Профессор Л.Г. Спивак отметил, что препарат выпускается в дозировке 100 мг № 12, что является достаточным для курса симптоматической терапии дизурии.

В продолжение своего выступления, переходя к проблеме ДГПЖ и ХП, Л.Г. Спивак подчеркнул, что практикующим специалистам важно помнить о регуляции — основном принципе функционирования ЦНС.

Нервная и гуморальная регуляция осуществляется посредством нейромедиаторов, нейропептидов и гормонов. Одна и та же молекула, в зависимости от тканей и органов, способна быть нейротрансмиттером, нейромоделюлятором, нейрогормоном и локальным гормоном. Цитомедины (регуляторные пептиды) — это низкомолекулярные пептиды, способные влиять на основные физиологические процессы человеческого организма: дифференцировку и пролиферацию клеток, обмен и воспроизведение генетической информации. Основная задача цитомединов заключается в организации слаженной и последовательной работы группы клеток. Они строго ткане- и органоспецифичны и абсолютно одинаковы у всех млекопитающих. Этот факт позволяет

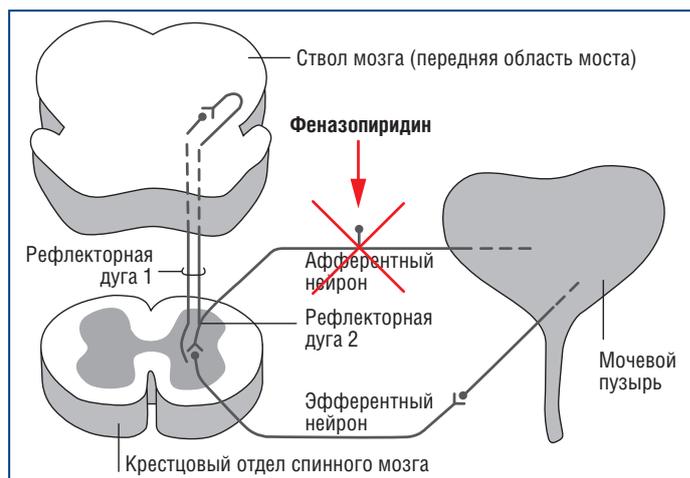


Рис. 1. Дуга рефлекса мочеиспускания [Физиология человека. Под ред. Р. Шмидта, Г. Тевса. Т. 2. Пер. с англ. М.: Мир; 1996]

при нехватке цитомединов или развитии патологического процесса в том или ином органе заменить пептиды человека экзогенными пептидами того или иного млекопитающего. Данная гипотеза легла в основу создания органопрепаратов. Органопрепаратами называют препараты, изготавливаемые из биомолекул и биофакторов органов и тканей здоровых животных и их эмбрионов. В современной медицине применяются различные виды органопрепаратов из ксеногенных (животных) органов и тканей. При этом в качестве исходного материала могут использоваться как эмбриональные и фетальные ткани или органы, так и ткани молодых и половозрелых особей. Органопрепараты в РФ производятся в соответствии с теми же правилами, которые применяются к другим лекарственным препаратам. Основным представителем препаратов данной группы является Витапрост®.

Цитомедины, входящие в состав препарата Витапрост®, родственны предстательной железе, поэтому их транспорт осуществляется особенно активно. Попадая в клетки, они свободно проникают из цитоплазмы в ядро клетки, где взаимодействуют с определенными участками ДНК, что приводит к активации селективных генов и образованию мРНК, в результате чего активизируется синтез структурных и регуляторных белков, которые участвуют в процессах нормального функционирования клетки: дифференцировке, пролиферации и апоптозе (рис. 2). Таким образом, цитомедины оказывают патогенетическое действие и прием препарата Витапрост® приводит к восстановлению структуры предстательной железы и ее функции.

Говоря о биологической регуляции, Л.Г. Спивак подчеркнул, что в ее основе лежит принцип пептидного каскада. Экзогенное введение регуляторных пептидов или их эндогенный выброс ведут к высвобождению веществ, для которых исходный пептид служил индуктором. В свою очередь последние регуляторные пептиды могут служить индукторами выхода следующей группы пептидов и т. д. В связи с этим эффекты от применения пептидов могут наступать спустя некоторое время и сохраняться достаточно долго. Именно поэтому лечебный эффект Витапроста® пролонгированный, т. е. не ограничивается временем приема, а сохраняется 2–4 мес. после окончания курса лечения. Это позволяет принимать препарат Витапрост® курсами, что удобно для пациента.

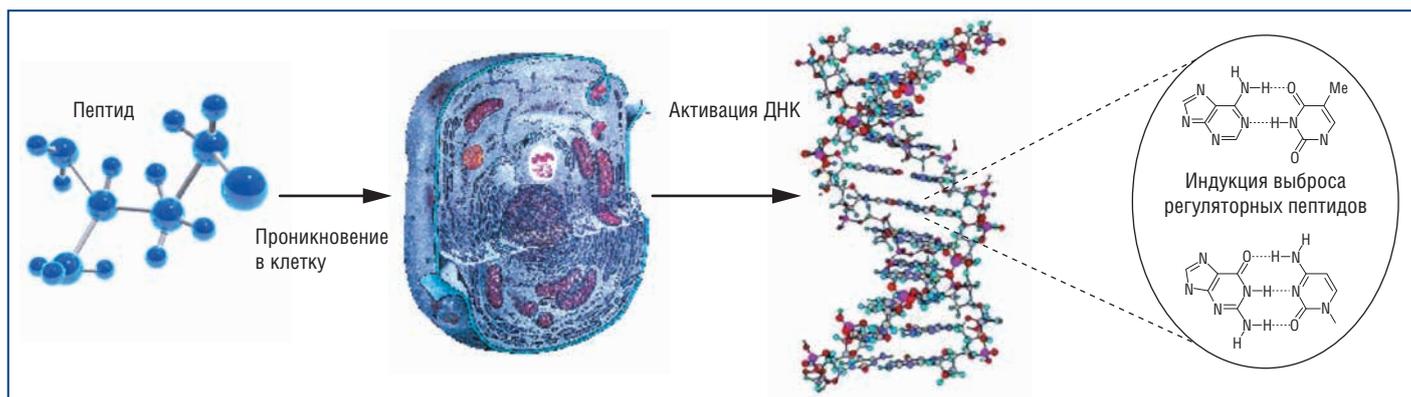


Рис. 2. Механизм действия цитомединов [Якубке Х.-Д., Ешкайт Х. Аминокислоты, пептиды, белки. Пер. с нем. М.: Мир; 1985]

Таким образом, при любом патологическом процессе происходит нарушение регуляции переноса информационных молекул между клетками, поэтому усиление синтеза регуляторных пептидов в самом организме или введение их извне может способствовать ликвидации патологического процесса и восстановлению утраченных функций.

При поддержке компании STADA.

Список рекомендованной литературы

1. Michels T.C., Sands J.E. Dysuria: Evaluation and Differential Diagnosis in Adults. *Am Fam Physician*. 2015;92(9):778–788.
2. Wyndaele J.J., De Wachter S. The sensory bladder (1): an update on the different sensations described in the lower urinary tract and the physiological mechanisms behind them. *NeuroUrol Urodyn*. 2008;27(4):274–278. DOI: 10.1002/nau.20510.
3. Zelenitsky S.A., Zhanel G.G. Phenazopyridine in urinary tract infections. *Ann Pharmacother*. 1996;30(7–8):866–868. DOI: 10.1177/106002809603000727.

4. Винаров А.З., Спивак Л.Г. Современные возможности симптоматической терапии дизурии. *Урология*. 2019;2:971–902. [Vinarov A.Z., Spivak L.G. Current opportunities for symptomatic treatment of dysuria. *Urologia*. 2019;2:97–102 (in Russ.)]. DOI: 10.18565/urology.2019.2.97-102.
5. Физиология человека. Под ред. Р. Шмидта, Г. Тевса. Т. 2. Пер. с англ. М.: Мир; 1996. [Human physiology. R. Schmidt, G. Tevs, eds. T. 2. Translate from English. M.: Mir; 1996 (in Russ.)].
6. Aizawa N., Wyndaele J.-J. Effects of phenazopyridine on rat bladder primary afferent activity, and comparison with lidocaine and acetaminophen. *NeuroUrol Urodyn*. 2010;29:1445–1450. DOI: 10.1002/nau.20886.
7. Farzadeh S.N., Ambizas E.M. Urinary tract infections and self-care options. *US Pharm*. 2017;9(42):4–7.
8. Pergialiotis V., Arnos P., Mavros M.N. et al. Urinary tract analgesics for the treatment of patients with acute cystitis: where is the clinical evidence? *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2012;10(8):875–879. DOI: 10.1586/eri.12.72.
9. Ролик И.С. Фетальные органопрепараты. Клиническое применение. М.: РегБио-Мед; 2003. [Rolik I.S. Fetal organopreparations. Clinical application. M.: RegBioMed; 2003 (in Russ.)].
10. Якубке Х.-Д., Ешкайт Х. Аминокислоты, пептиды, белки. Пер. с нем. М.: Мир; 1985 [Jakubke H.-D., Eshkayt H. Amino acids, peptides, proteins. Translated from German. Moscow: Mir; 1985 (in Russ.)].

сайт
для практикующих
врачей

всегда на связи

www.rmj.ru



Полные тексты статей и рекомендации для практикующих врачей. Сохраняйте заинтересовавшие вас материалы в разделе «Избранное» после регистрации в личном кабинете!

STADA

Реклама

СНАЧАЛА СВЕЧИ

ЗАТЕМ ТАБЛЕТКИ

ВИТАПРОСТ® ПРАВИЛЬНЫЙ КУРС



ВИТАПРОСТ-ТАБЛЕТКИ РУ № 002487 ОТ 18.05.2012, ВИТАПРОСТ-ФОРТЕ РУ № ЛСР-002488/07 ОТ 16.03.2012. АО «НИЖФАРМ», РОССИЯ, 603950, Г. НИЖНИЙ НОВГОРОД, УЛ. САЛГАНСКАЯ Д.7

18+

ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ. ПЕРЕД ПРИМЕНЕНИЕМ НЕОБХОДИМО ПРОКОНСУЛЬТИРОВАТЬСЯ СО СПЕЦИАЛИСТОМ.

Анализ эффективности вариантов локального использования гомеопатического препарата при дорсопатиях

Профессор Л.Г. Агасаров

ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва
 Профессиональная ассоциация рефлексотерапевтов, Москва
 ФГБУ «НМИЦ РК» Минздрава России, Москва

РЕЗЮМЕ

Цель исследования: оценить результативность двух вариантов оригинального применения комплексного препарата Цель® Т при дорсопатиях.

Материал и методы: под наблюдением находились 90 пациентов с обострением пояснично-крестцовой дорсопатии. Программа обследования включала неврологический, психологический и электрофизиологический (термо- и реографию) анализ. Пациенты были разделены на 3 группы, в которых наряду с общепринятой терапией назначали Цель® Т. В группе сравнения средство вводили внутримышечно, а в двух основных — локально путем фармакопунктуры (инъекций в область точек акупунктуры) или фонофореза соответственно.

Результаты исследования: в ходе исследования отмечена терапевтическая обоснованность локального введения препарата, включая отчетливый анальгетический эффект. Различия внутри самих основных групп касались термографических характеристик, с преимуществом фармакопунктуры в части редукции дистальной гипотермии. Изменения в показателях реограмм были сопоставимы. Согласно катамнезу частота обострений дорсопатий не превышала 27% вне достоверных межгрупповых различий, однако только в основных группах нарастание неврологической симптоматики было незначительным.

Заключение: установленную результативность фармакопунктуры и фонофореза можно объяснить сложением рефлекторного и медикаментозного эффектов от применения этих методов. При этом известные различия в достигаемых эффектах, а также особенности выполнения предопределяют выбор конкретной техники. Исходя из вышесказанного, можно рекомендовать применение разных методов введения препарата Цель® Т в зависимости от существующих условий и целей терапии.

Ключевые слова: дорсопатии, комплексные лекарственные средства, фармакопунктура, фонофорез, термография, реовасография.

Для цитирования: Агасаров Л.Г. Анализ эффективности вариантов локального использования гомеопатического препарата при дорсопатиях. РМЖ. 2020;13:24–27.

ABSTRACT

Analysis of the options effectiveness for topical use of homeopathic preparation in dorsopathies

L.G. Agasarov

Sechenov University, Moscow

Professional Reflexology Association, Moscow

National Medical Research Center of Rehabilitation and Balneology, Moscow

Aim: to evaluate the effectiveness of two options for the original administration of Zeel® T in dorsopathies.

Patients and Methods: 90 patients with acute lumbosacral dorsopathy underwent the follow-up. The examination program included neurological, psychological and electrophysiological (thermo- and rheography) analysis. Patients were divided into 3 groups, in which Zeel® T was prescribed along with conventional therapy. In the comparison group, the drug was administered intramuscularly, while in the two main groups — topically by pharmacopuncture (injections in the area of acupuncture points) or phonophoresis, respectively.

Results: the study noted the therapeutic validity of topical drug administration, including a distinct analgesic effect. Differences within the main groups concerned thermographic characteristics, with the predominance of pharmacopuncture in distal hypothermia reduction. Changes in rheogram indices were comparable. According to the catamnesis, the incidence of dorsopathy exacerbations did not exceed 27% outside of reliable intergroup differences. However, only in the main groups the increase in neurological symptoms was minor.

Conclusion: the established effectiveness of pharmacopuncture and phonophoresis can be explained by the combination of reflex and drug effects provided by these methods. At the same time, the known differences in the achieved effects, as well as the execution peculiarities, determine the choice of a specific method. Based on the above, we can recommend the use of different administration methods of Zeel® T depending on the existing conditions and therapy goals.

Keywords: dorsopathies, complex drugs, pharmacopuncture, phonophoresis, thermography, rheovasography.

For citation: Agasarov L.G. Analysis of the options effectiveness for topical use of homeopathic preparation in dorsopathies. RMJ. 2020;13:24–27.

ВВЕДЕНИЕ

Отличительной чертой дорсопатий, занимающих важное место в ряду медицинских проблем, является рези-

стентность к общепринятым методам лечения [1, 2]. Этот факт объясняет то особое внимание, с которым ведется поиск иных способов воздействия, включая использование

Таблица 1. Результаты вариантов применения препарата Цель® Т

Группа	Значительное улучшение	Улучшение	Без эффекта	Ухудшение
1	6 (20%)	10 (33,3%)	14 (46,7%)	-
2	12 (40%)	9 (30%)	8 (26,7%)	1 (3,3%)
3	9 (30%)	11 (36,6%)	10 (33,4%)	-

$\chi^2_{1,2}=12,8$ ($p<0,05$); $\chi^2_{1,3}=12,4$ ($p<0,05$); $\chi^2_{2,3}=2,81$ ($p>0,05$)

комплексных препаратов, относимых, исходя из разведения компонентов, к факторам низкой интенсивности. Среди таких препаратов выделяются лекарственные средства, выпускаемые фирмой «Хеель», обеспечивающие, помимо симптоматического, и патогенетически значимое влияние. Так, например, препарат Цель® Т характеризуется многоцелевым механизмом действия, обусловленным сочетанием его компонентов, который включает противовоспалительный эффект, профилактику васкуляризации хряща и хрящевой (эндохондральной) кости, реконструкцию и защиту хряща, изменения в механике хрящевой ткани. Все эти процессы в итоге обеспечивают отсроченное хондропротективное действие [3]. Эффективность различных лекарственных форм препарата была показана в ходе клинических исследований. Например, раствор для инъекций Цель® Т продемонстрировал клинически значимую эффективность лечения у 84% пациентов с остеоартритом коленного сустава [4]. Внутрисуставные, околосуставные или внутримышечные инъекции раствора для инъекций Цель® Т способствовали значительному улучшению состояния и уменьшению выраженности симптомов у пациентов, страдающих артритом суставов различных локализаций [5]. Проспективное когортное многоцентровое исследование показало эффективность мази Цель® Т в купировании болевого синдрома вследствие дегенеративных заболеваний суставов как в виде монотерапии, так и в сочетании с таблетированной формой и/или инъекциями Цель® Т [6].

Препарат эффективен и безопасен как в качестве монотерапии, так и при использовании в сочетании с различными методами лечения. Ранее нами были уже представлены результаты применения данного средства при дорсопатиях путем фармакопунктуры [7], т. е. введения в область точек рефлексотерапии [8]. В развитие этой темы и опираясь на единичные сведения [9], мы включили в круг нашего интереса другой терапевтический способ — фонофорез, представляющий собой рефлекторно-медикаментозный комплекс. Отсутствие в доступной литературе сравнительной оценки двух указанных вариантов локального применения препарата Цель® Т и определило цель настоящей работы.

Цель исследования: оценить результативность двух схем оригинального применения комплексного препарата Цель® Т при дорсопатиях.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Под наблюдением находились 90 пациентов (44 женщины и 56 мужчин) в возрасте от 34 до 59 лет с дорсопатией на пояснично-крестцовом уровне в фазе затянувшегося обострения, превышающего 1,5–2 мес.

Таблица 2. Динамика интенсивности алгий (М±m)

Группа	Уровень болевых ощущений по ВАШ, см	
	до лечения	после лечения
1	6,62±0,65	3,63±0,31*
2	6,60±0,62	1,35±0,29**
3	6,64±0,59	1,40±0,30**

Примечание. Статистическая значимость различий: * до и после лечения, # между основными группами и группой сравнения при $p<0,05$.

Согласно алгоритму, сформированному в результате собственных многолетних исследований [10], данные неврологического обследования дополняли оценкой уровня боли, используя визуальную аналоговую шкалу (ВАШ). В процессе психологического тестирования использовали метод многостороннего исследования личности (МИЛ). Температурные характеристики заинтересованных областей (пояснично-крестцовой и нижних конечностей) фиксировали с помощью прибора «AGA-782» (AGEMA, Швеция). Уровень пульсового кровенаполнения нижних конечностей оценивали посредством метода тетраполярной реовазографии («Биосет-6001», Россия).

Путем рандомизации пациенты были разделены на 3 группы по 30 человек, в которых параллельно с общепринятой терапией по показаниям (анальгетики, миорелаксанты, нестероидные противовоспалительные средства в минимально допустимой дозировке на фоне ортопедических мероприятий) назначали препарат Цель® Т («Хеель», Германия). В 1-й группе сравнения средство вводили внутримышечно, а в двух других (основных) группах применяли локальную стимуляцию: во 2-й группе выполняли фармакопунктуру, вводя препарат в область точек рефлексотерапии (включая так называемые сосудистые) в зоне поясницы и нижних конечностей. В 3-й группе назначали фонофорез паравертебрально и в одной-двух наиболее болезненных зонах, применяя аппарат «Элфор-Проф» (Россия). Особо отметим, что, несмотря на наличие физического компонента в обоих методах, фармакопунктура проводится исключительно врачом, тогда как фонофорез выполняется средним медперсоналом.

При любом способе введения препарата Цель® Т в ходе одной манипуляции использовали 2,2 мл препарата (одна ампула), процедуры выполняли через день, курс — 10 процедур.

Эффективность воздействия оценивали по критериям «значительное улучшение» (по субъективной и объективной оценке), «улучшение» (только по субъективной оценке), «отсутствие эффекта» и «ухудшение».

Катамнестический анализ выполняли по прошествии 6 мес. Полученные результаты подвергали статистической обработке с применением параметрических и непараметрических методов исследования (программа Statistica for Windows v. 7).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В ходе неврологического осмотра число рефлекторных и радикулярных проявлений дорсопатий было в целом сопоставимо (в 43 и 47 наблюдениях соответственно) при доминировании нейрососудистого компонента. Клинически

Таблица 3. Сдвиг термоасимметрии голени пациентов (M±m)

Процедура	Выраженность асимметрии (Δt °C)	
	исходно	после лечения
Фармакопунктура	1,34±0,07	0,81±0,08*
Фонофорез	1,37±0,90	1,2±0,13

* $p < 0,05$.

установленный диагноз подтвержден данными рентгенографии и томографии.

Для 75,5% лиц было типичным формирование астеноневротических расстройств, подтвержденных пиком 1-й шкалы (в среднем 72 ± 5 Т-баллов, достоверно по отношению к условной норме) и умеренным подъемом 6–8 позиций профиля МИЛ. При этом средняя интенсивность одного из ведущих и способствующих невротизации симптомов — боли была отчетливой и составляла $6,3 \pm 0,4$ балла по ВАШ.

По данным термографии, в 62,2% наблюдений отмечалось падение локальной температуры в области нижних конечностей при Δt °C $1,36 \pm 0,03$, что косвенно свидетельствует о спастическом характере сосудистого реагирования. Это согласуется с результатами реовазографии, отразившими снижение пульсового кровенаполнения отделов «пораженной» конечности (реографический индекс в зоне голени $0,04 \pm 0,004$ Ом; $p < 0,05$ по отношению к контролю) на фоне спазма артерий среднего и мелкого калибра.

Непосредственно после окончания курса лечения отмечено терапевтическое превосходство локальных техник над внутримышечным введением препарата (табл. 1), включая анальгетический эффект (табл. 2).

В основных группах при рефлекторных и корешковых синдромах устойчивый эффект достигался в среднем после 4,7 и 6,5 процедуры соответственно, тогда как при внутримышечном введении — после 7,4 и 8,7 процедуры соответственно ($p < 0,05$), что наглядно показывает преимущество фармакопунктуры и фонофореза.

Динамика клинических характеристик подтверждена объективными данными. По понятным причинам достигаемый положительный неврологический эффект сочетался с редукцией психопатологических проявлений — у 61,6% пациентов основных групп против 36,6% в группе сравнения. В ходе тестирования лиц с улучшением состояния отмечено снижение первоначального подъема по 1-й шкале (с 72 ± 6 до 60 ± 5 Т-балла; $p < 0,05$) и тенденция к восстановлению других позиций МИЛ.

Различия внутри самих основных групп касались электрофизиологических характеристик, с определенным преимуществом фармакопунктуры. Так, согласно термографическим данным, регресс гипотермии в области нижних конечностей здесь носил достоверный характер (табл. 3), что может объясняться целенаправленным воздействием на «сосудистые» точки в области нижних конечностей. С другой стороны, изменения в показателях реограмм, отразивших тенденцию к нормализации сосудистого фона при обоих методах, были менее отчетливыми.

В целом представленные на данном этапе сведения подтверждают эффективность рефлекторно-медикамен-

Таблица 4. Частота рецидивов дорсопатий

Группа	Число наблюдений	Количество рецидивов	
		абс.	%
1	22	6	27
2	24	5	21
3	20	4	20

тозных комплексов, объясняемую обезболивающим, сосудистым и, до известной степени, трофостимулирующим влиянием. Однако это не исключает вероятность отсроченного действия и в случае внутримышечного введения препарата, которому свойствен (как и всей группе этих средств) кумулятивный эффект [3].

В связи с этим спустя 6 мес. был выполнен катamnестический анализ, согласно которому частота обострений дорсопатий во всех группах не превышала 26% ($p > 0,05$), тем не менее в основных группах, в отличие от группы сравнения, нарастание неврологической симптоматики по интенсивности было нерезким (табл. 4).

Уровень психического статуса пациентов соответствовал степени неврологического благополучия, что подтверждается удовлетворительным соотношением шкал МИЛ вне отчетливых пиков. Относительная стабильность термографических (уровень асимметрии в зоне голени не более $1,1$ °C) и реографических (реографический индекс дистальных отделов конечностей несколько превышал исходный, достигая $0,05$ Ом) показателей в случае использования рефлекторно-медикаментозных техник также свидетельствовала об их преимуществе.

ОБСУЖДЕНИЕ

Проведенная работа в очередной раз подтвердила, что скорость формирования и устойчивость терапевтических результатов при дорсопатиях напрямую зависят от методов воздействия [2, 9]. Так, фармакопунктура и фонофорез обеспечивают достижение быстрого и устойчивого эффекта, свидетельствуя о сложении и, возможно, потенцировании рефлекторного и медикаментозного механизмов воздействия. При этом наличие определенной разности эффектов позволяет делать выбор в пользу той или иной техники. К примеру, фармакопунктура может быть предпочтительнее при ведущем сосудистом компоненте дорсопатии.

Также можно отметить отсроченное действие внутримышечного введения препарата, что до известной степени подтверждается малым количеством обострений. Кроме того, мы надеемся, что представленное исследование внесет известную лепту в усиление доказательной базы комплементарной медицины.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Полагаем, что нами достигнута объявленная цель работы по оценке терапевтических возможностей двух методик локального применения комплексного препарата Цель® Т при дорсопатиях. И если первая из них, фармакопунктура, широко используется на практике, то вторая, фонофорез,

Биорегуляционный подход в лечении заболеваний опорно-двигательного аппарата

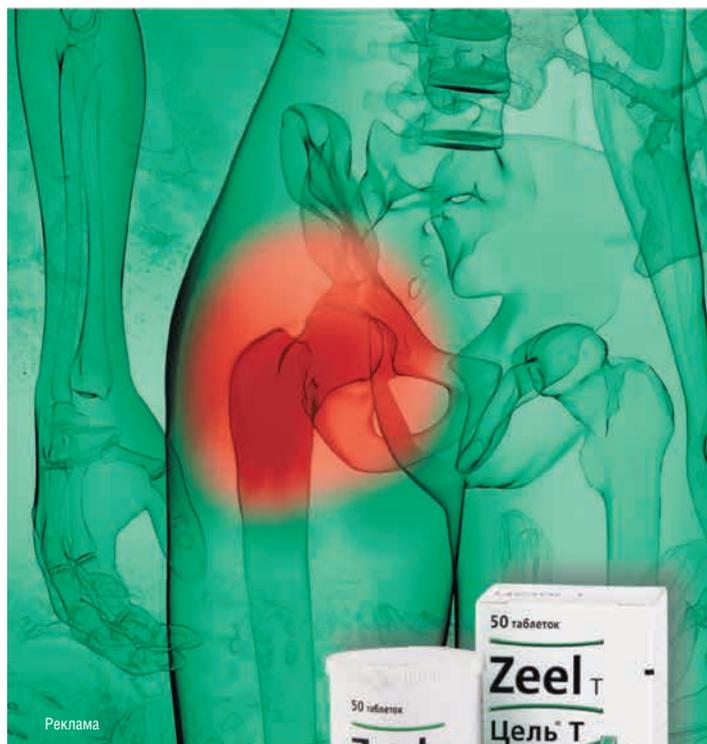
только завоевывает позиции, что делает исследование актуальным. В процессе работы отмечено преимущество фармакопунктуры и фонофореза перед внутримышечным введением препарата, включая выраженность анальгетического и сосудистого (косвенно, по данным термографии) эффекта. Кроме того, по данным катамнестического анализа, только в указанных группах нарастание клинической симптоматики было нерезким. При этом известные различия в достигаемых эффектах, а также особенности выполнения (врачом или средним медицинским персоналом) могут предопределять выбор конкретной техники. Благодаря высокой удовлетворенности терапией со стороны пациентов и врачей использование разных методик локального применения и внутримышечного введения препарата Цель® Т подходит для экстренного и долгосрочного лечения.

Благодарность

Редакция благодарит компанию «Хеель» за оказанную помощь в технической редакции настоящей публикации.

Литература

1. Подчуфарова Е.В. Актуальные вопросы острой и хронической боли в пояснично-крестцовой области. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2012;1:27–35. [Podchufarova E.V. Acute and chronic lumbosacral pain: Topical problems. Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics. 2012;4(1):27–35 (in Russ.)]. DOI: 10.14412/2074-2711-2012-358.
2. Агасаров Л.Г. Рефлексотерапия при распространенных заболеваниях нервной системы М.: Арнебия; 2017. [Agasarov L.G. Reflexotherapy for common diseases of the nervous system M.: Arnebia; 2017 (in Russ.)].
3. Кершот Я. Клиническое руководство по биопунктуре. Пер. с англ. М.: Арнебия; 2013. [Kershot Y. Clinical guide to biopuncture. The use of injections of biological products in daily practice. Translation from English. M.: Arnebia; 2013 (in Russ.)].
4. Gottwald R., Weiser M. Treatment of osteoarthritis of the knee with Zeel T. Medicina Biologica. 2000;13(4):109–113.
5. Jäggi R., Würigler L.J., Grandjean F., Weiser M. Dual inhibition of 5-lipoxygenase/cyclooxygenase by a reconstituted homeopathic remedy; possible explanation for clinical efficacy and favourable gastrointestinal tolerability. Inflamm Res. 2004;53(4):150–157.
6. Wodick R.E., Steininger K., Zenner S. The biological treatment of articular affections. Results of a study conducted with 498 patients. Biologische Medizin. 1993;3(1):127–135.
7. Агасаров Л.Г., Кузьмина И.В. К вопросу о научной доказательности фармакопунктуры, выполняемой гомеопатическими средствами. РМЖ. 2016;20:1389–1393. [Agasarov L.G., Kuz'mina I.V. Evidence basis for pharmacopuncture with homeopathic medicines in dorsopathies. RMJ. 2016;20:1389–1393 (in Russ.)].
8. Агасаров Л.Г. Фармакопунктура. М.: Арнебия; 2015. [Agasarov L.G. Pharmacopuncture. M.: Arnebia; 2015 (in Russ.)].
9. Журавлев В.А. Технологии лечения больных с поясничными дорсопатиями. М.: Мир здоровья; 2009. [Zhuravlev V.A. Technologies for the treatment of patients with lumbar dorsopathies. M.: Mir zdorov'ya; 2009 (in Russ.)].
10. Агасаров Л.Г. Механизмы и эффективность фармакопунктуры. 15-летний опыт исследований. РМЖ. 2016;26:1752–1755. [Agasarov L.G. Mechanisms and efficacy of pharmacopuncture. 15-year study experience. RMJ. 2016;26:1752–1755 (in Russ.)].



Реклама

Цель® Т



- 15 натуральных компонентов, обладающих противовоспалительным и хондропротекторным действием¹
- Применяется в комплексной терапии артрозов различной этиологии², в том числе с другими препаратами для лечения дегенеративных заболеваний опорно-двигательного аппарата³
- По эффективности сопоставим с селективными ингибиторами ЦОГ-2 при лучшем профиле безопасности⁴
- 3 формы препарата – индивидуальный подбор режима терапии

Список литературы: 1. Birnesser H, Stolt P. The homeopathic preparation Zeel comp. N: A review of the molecular and clinical data. Explore (NY) 2007;3(1):16–22. 2. Инструкция по медицинскому применению препарата Цель®Т. Per№/дата П N011685/03 от 27.07.2010. Раствор для внутримышечного введения гомеопатический. Per№/дата П N011685/02 от 26.06.2009 мазь для наружного применения гомеопатическая; Per№/дата П N011685/01 от 24.06.2009; таблетки для рассасывания гомеопатические 3. Gottwald R, Weiser M. Treatment of osteoarthritis of the knee with Zeel T. Medicina Biologica 2000;13(4):2 109–113. 4. Jäggi R, Würigler L.J, Grandjean F, Weiser M. Dual inhibition of 5-lipoxygenase/cyclooxygenase by a reconstituted homeopathic remedy; possible explanation for clinical efficacy and favourable gastrointestinal tolerability. Inflamm R s. 2004 Apr;53(4):150–7.

ООО «Хеель РУС» 125040, г. Москва,
Ленинградский проспект, дом 15, стр.12,
этаж 3, помещение IV, комнаты №№2-4.
www.traumeel.ru

-Heel
Healthcare designed by nature

Комплексное лечение постиммобилизационной тугоподвижности голеностопного сустава

В.Е. Ершов, Д.М.Н. А.В. Кривова, К.М.Н. В.П. Захаров

ФГБОУ ВО Тверской ГМУ Минздрава России, Тверь

РЕЗЮМЕ

Цель исследования: изучить влияние бионического кросс-линк препарата гиалуроновой кислоты на реабилитацию пациентов с переломами лодыжек с клиническими проявлениями постиммобилизационной тугоподвижности голеностопного сустава.

Материал и методы: в исследование включены 52 пациента (средний возраст $43,9 \pm 13,1$ года) с перенесенными переломами лодыжек различной степени сложности в постиммобилизационном периоде, которым не проводилось оперативного вмешательства. Средний срок иммобилизации голеностопного сустава составил $32,9 \pm 5,9$ сут. Наблюдение проводилось в течение 21 сут с момента завершения наружной фиксации перелома лодыжек. Пациентам основной группы ($n=23$) в 1-е сутки после завершения иммобилизации однократно в полость голеностопного сустава вводили препарат Флексотрон® КРОСС. Пациенты контрольной группы ($n=29$) прошли традиционный курс реабилитации без внутрисуставного введения производных гиалуроновой кислоты.

Результаты исследования: в основной группе достижение оптимального объема движений в голеностопном суставе (80% амплитуды здорового сустава) констатировали в среднем на 5,9 сут раньше, чем в контрольной ($p < 0,05$), что позволило пациентам раньше нагружать поврежденную конечность. Улучшение функции сегмента сопровождалось снижением боли. Показатели по визуально-аналоговой шкале на 3-и сутки наблюдения в основной группе были в среднем на 1,9 балла ниже, чем в контрольной группе ($p < 0,05$). Достигнутый обезболивающий эффект и амплитуда движений в голеностопном суставе в основной группе сохранялись в течение всего периода наблюдения. В основной группе не зафиксировано приема анальгетиков, тогда как в контрольной группе 7 (24%) пациентов принимали обезболивающие средства «по требованию».

Заключение: результаты наблюдения свидетельствуют о высокой эффективности использования бионического кросс-линк препарата гиалуроновой кислоты в комплексном лечении постиммобилизационных контрактур.

Ключевые слова: перелом лодыжек, гиалуроновая кислота, контрактура сустава, постиммобилизационная тугоподвижность.

Для цитирования: Ершов В.Е., Кривова А.В., Захаров В.П. Комплексное лечение постиммобилизационной тугоподвижности голеностопного сустава. РМЖ. 2020;13:28–32.

ABSTRACT

Complex treatment of ankle stiffness after immobilization

V.E. Ershov, A.V. Krivova, V.P. Zakharov

Tver State Medical University, Tver

Aim: to study the effect of bionic cross-linked hyaluronic acid on the rehabilitation of patients with ankle fractures and clinical manifestations of ankle stiffness after immobilization.

Patients and Methods: the study included 52 patients (mean age 43.9 ± 13.1 years) with ankle fractures of varying degrees after immobilization, who did not undergo surgery. The average immobilization period of the ankle joint was 32.9 ± 5.9 days. The follow-up was carried out for 21 days after the external fixation of the ankle fracture. Main group ($n=23$) received Flexotron® CROSS single dose into the ankle joint on the 1st day after immobilization. Control group ($n=29$) underwent a conventional rehabilitation course without intra-articular administration of hyaluronic acid derivatives.

Results: in the main group, the achievement of the optimal range of motions in the ankle joint (80% of the healthy joint motion range) was observed on average 5.9 days earlier than in the control group ($p < 0.05$), which allowed patients to weight-bear on an injured body part. Improvement in segment function was accompanied by the pain reduction. VAS indicators on the 3rd day of follow-up in the main group were on average 1.9 points lower than in the control group ($p < 0.05$). The achieved analgesic effect and the range of motions in the ankle joint in the main group were persisted throughout the entire follow-up period. No analgesics were taken by the main group, while in the control group, 7 (24%) patients took painkillers "on demand".

Conclusion: the follow-up results indicated a high efficiency of using the bionic cross-linked hyaluronic acid preparation in the complex treatment of contractures after immobilization.

Keywords: ankle fracture, hyaluronic acid, joint contracture, stiffness after immobilization.

For citation: Ershov V.E., Krivova A.V., Zakharov V.P. Complex treatment of ankle stiffness after immobilization. RMJ. 2020;13:28–32.

ВВЕДЕНИЕ

Переломы на уровне дистального метаэпифиза голени являются одними из самых часто встречающихся в практике травматолога-ортопеда. Их частота, по данным литературы, составляет от 12% до 25% среди всех переломов,

а среди переломов костей голени — от 40% до 57% [1]. В настоящее время отмечается тенденция к расширению показаний к хирургической реконструкции голеностопного сустава и лодыжек. Несмотря на стремительное развитие операционных методик и совершенствование имплантатов

для погружного остеосинтеза, консервативные способы лечения подобных повреждений в нашей стране остаются востребованными.

Современные средства наружной фиксации голеностопного сустава чрезвычайно разнообразны, однако ни одно из них не исключает развитие такого осложнения, как постиммобилизационная тугоподвижность суставов. Как известно, при длительном обездвижении страдает не только функция сегмента. Морфологические изменения наблюдаются в синовиальной жидкости, связках, хрящевой ткани, мышечных волокнах [2] и других элементах, участвующих в формировании и поддержании нормальной функции суставов. Следует отметить, что иммобилизационные контрактуры в поврежденной конечности относятся к основным причинам инвалидности и продолжительного периода нетрудоспособности [3]. Вот почему лечение травм голеностопного и других суставов должно быть всесторонним, комплексным и пациентоориентированным. Наряду с физическими средствами реабилитации перспективными являются лекарственные препараты для внутрисуставного введения, которые позволяют ускорить процессы восстановления функции суставов и уменьшить сроки лечения. Как препараты выбора применяются производные гиалуроновой кислоты благодаря их характеристикам. Известно, что на фоне применения гиалуронатов повышаются защитные свойства синовиальной жидкости, снижается продукция провоспалительных цитокинов, достигается выраженный обезболивающий эффект за счет улучшения амортизационных свойств суставной жидкости [4].

При лечении последствий травм производные гиалуроновой кислоты чаще всего назначаются для восстановления поврежденных пери- и интраартикулярных структур, а также для профилактики дистрофически-дегенеративных изменений в суставе. Клинически доказано снижение частоты посттравматического артроза голеностопного сустава при внутрисуставном введении гиалуроновой кислоты, что обусловлено ее способностью воздействовать на разные звенья патологического процесса и выраженным хондропротективным свойством [5].

Однако в реальной жизни вопросы профилактики, важные для отдаленного будущего, в реабилитационном периоде имеют гораздо меньшее значение для пациента, заинтересованного в ускорении лечения и как можно более быстром возвращении к нормальной жизнедеятельности. В связи с этим поиск средств, влияющих на процессы восстановления функции суставов, на сегодняшний день остается актуальным.

Цель исследования: изучить влияние бионического кросс-линк препарата гиалуроновой кислоты на реабилитацию пациентов с переломами лодыжек с клиническими проявлениями постиммобилизационной тугоподвижности голеностопного сустава.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Проведено проспективное когортное исследование, в которое вошли 52 амбулаторных пациента, из них 27 (51,9%) женщин (средний возраст $43,9 \pm 13,1$ года), проходивших лечение в Центре травматологии и рентгенографии г. Твери по поводу переломов лодыжек (код по МКБ 10: S82.5, S82.6) в период с 01.01.2020 по 30.09.2020. В исследование включали пациентов обоюбого пола старше

18 лет с переломом лодыжек различной степени сложности с удовлетворительным соотношением костных отломков, которым проводилось консервативное лечение с использованием длительной иммобилизации голеностопного сустава свыше 4 нед. Критериями невключения в исследование выступали возраст пациентов до 18 лет и срок фиксации голеностопного сустава менее 28 сут. Также не рассматривали больных с переломами лодыжек, которым проводилось оперативное лечение повреждений. Диагноз подтверждался рентгенологически.

Наблюдение проводилось в постиммобилизационном периоде, т. е. началом исследования считался день прекращения наружной фиксации голеностопного сустава. После снятия средств иммобилизации всем пациентам назначали стандартный комплекс упражнений для разработки движений в голеностопном суставе. Полная нагрузка на конечность исключалась. Основную группу исследования составили 23 пациента (12 женщин; средний возраст $45,5 \pm 11$ лет), которым однократно в полость голеностопного сустава вводили бионический кросс-линк препарат гиалуроновой кислоты Флексотрон® КРОСС в 1-е сутки после завершения иммобилизации. В контрольной группе из 29 человек (15 женщин; средний возраст $42,7 \pm 12,9$ года) назначался традиционный курс реабилитации без введения производных гиалуроновой кислоты.

Для измерения объема движений использовали гониометр с шагом в 1° . Выраженность боли оценивали с помощью визуально-аналоговой шкалы (ВАШ). Критериями положительного результата реабилитации считали восстановление 80% амплитуды движений в поврежденном голеностопном суставе относительно контралатерального и возможность нагружать поврежденную конечность.

Пациентам предлагалось не использовать нестероидные противовоспалительные препараты и медикаменты для наружного применения. Все случаи употребления анальгетиков фиксировались. Контрольный осмотр проводили на 3-и, 7, 10, 14 и 21-е сутки после окончания периода иммобилизации.

Исследование проведено в соответствии с этическими принципами Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации (2013).

Статистическую обработку данных проводили с помощью пакета программ для статистического анализа Statistica 10.0 для Windows (StatSoft, США). Количественные признаки представлены в виде среднего значения (M) и ошибки среднего (m). Критический уровень статистической значимости при проверке принимался равным 0,05.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Средний срок иммобилизации голеностопного сустава в основной группе составил $33,7 \pm 5,1$ сут, в контрольной — $32,3 \pm 5,5$ сут.

В качестве средств фиксации использовались: гипсовые лонгеты и циркулярные повязки ($n=38$); ортезы жесткой степени фиксации ($n=8$); полимерные повязки ($n=6$). Клинических преимуществ определенной способа наружной фиксации голеностопного сустава относительно развития или профилактики постиммобилизационной тугоподвижности не выявлено.

В основной группе было отмечено увеличение объема движений в голеностопном суставе у 13 пациентов уже

на 3-и сутки после внутрисуставного введения препарата Флексотрон® КРОСС. На 7-е сутки все пациенты достигли оптимального объема движений в голеностопном суставе. В динамике амплитуда движений сохранялась на достигнутом уровне в течение всего наблюдения (21 сут). Ранняя нагрузка на поврежденную конечность в основной группе была разрешена в среднем на 5-е сутки (4,73 сут). В контрольной группе пациентам потребовалось больше времени для восстановления объема движений в поврежденном суставе — в среднем 10,65 сут ($p < 0,05$). Сравнительные показатели амплитуды движений в обеих группах представлены на рисунке 1.

Оценка выраженности боли по ВАШ выявила более существенную положительную динамику показателя в основной группе по сравнению с контрольной (рис. 2). Показатели ВАШ на 3-и сутки наблюдения у пациентов, которым внутрисуставно вводился Флексотрон® КРОСС, были в среднем на 1,9 балла ниже по сравнению с контрольной группой ($p < 0,05$). Достигнутый обезболивающий эффект и амплитуда движений в голеностопном суставе в основной группе сохранялись в течение всего периода наблюдения. При этом субъективно пациенты ощущали меньший дискомфорт, что, в свою очередь, способствовало более продуктивным занятиям ЛФК и улучшало результаты достижения оптимального объема движений в голеностопном суставе.

Следует отметить, что в основной группе не зафиксировано приема анальгетиков, тогда как в контрольной группе 7 (24%) пациентов использовали обезболивание «по требованию».

Каких-либо осложнений, связанных с внутрисуставным введением препарата, отмечено не было.

ОБСУЖДЕНИЕ

Применявшийся в исследовании препарат Флексотрон® КРОСС — бионический кросс-линк препарат перекрестно сшитой гиалуроновой кислоты — широко используется травматологами-ортопедами в практике из-за возможности выполнения однократной инъекции на курс лечения. Также следует отметить сочетание хороших механических свойств препарата (что облегчает для врача введение имплантата) и терапевтической эффективности. Клинические исследования доказывают преимущества технологии SHAR (запутывания гиалуроновой кислоты в клубок) относительно традиционных производных гиалуроновой кислоты [6].

Важность постиммобилизационного периода при ведении пациентов с повреждениями голеностопного сустава многими специалистами амбулаторного звена сильно преуменьшается. Зачастую приоритетом для лечащего врача становится рентгенологическая картина консолидации перелома лодыжек, поэтому рекомендации после снятия фиксации ограничиваются общими фразами, касающимися «разработки» сустава. Неудивительно, что большинство пациентов, ограниченных из-за перенесенной травмы в передвижении, самостоятельно занимаются восстановлением функции, испытывая боль и дискомфорт. В связи с этим перспективной видится возможность облегчить больным восстановительный период после длительной иммобилизации голеностопного сустава путем однократной инъекции препарата гиалуроновой кислоты.

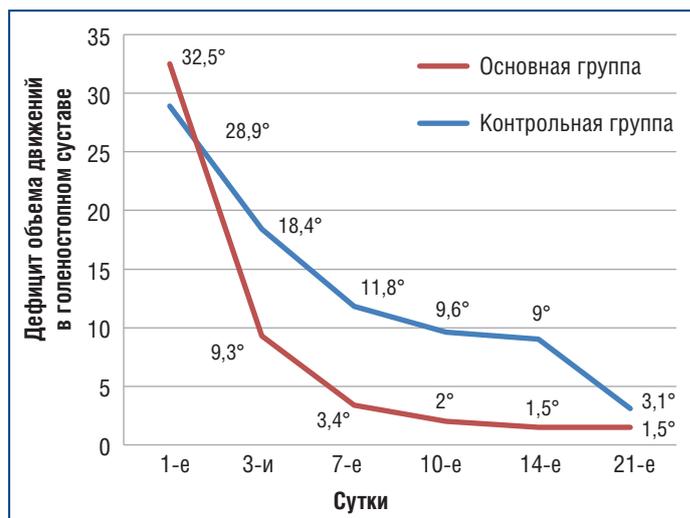


Рис. 1. Изменение объема движений в голеностопном суставе в постиммобилизационном периоде

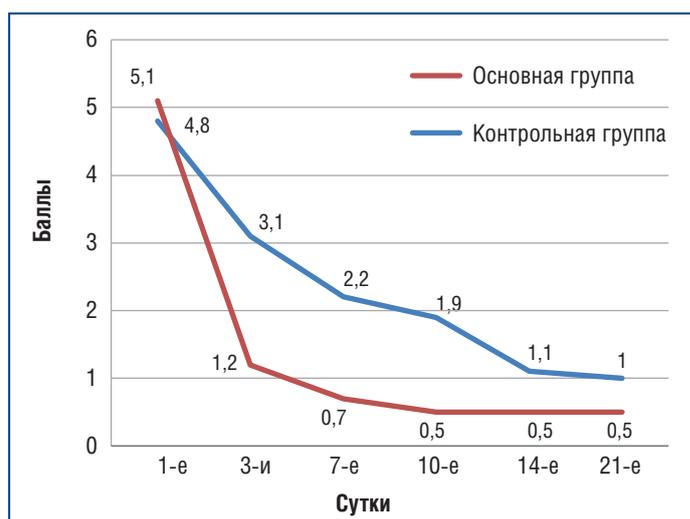


Рис. 2. Динамика выраженности боли по ВАШ в группах наблюдения в постиммобилизационном периоде

Внутрисуставное введение препарата Флексотрон® КРОСС проводилось в манипуляционной в строго стерильных условиях с тщательной обработкой области инъекции до и после пункции сустава. На послеоперационное поле на сутки накладывали асептическую повязку. Считаем, что такое неукоснительное выполнение этапов обработки места инъекции в специально предназначенном для проведения данной манипуляции помещении позволило избежать осложнений, связанных непосредственно с процедурой внутрисуставного введения имплантата. Кроме того, следует отметить, что введение препарата в полость голеностопного сустава осуществляли и всегда должно осуществляться только под объективным контролем (например, с помощью УЗИ), так как довольно велика вероятность не попасть в сустав, что в случае кросс-линк препарата типа Флексотрон® КРОСС может вызвать негативные последствия.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Использование бионического кросс-линк препарата перекрестно сшитой гиалуроновой кислоты Флексо-

Бионический Флексотрон® КРОСС

первый в России
бионический
Кросс-Линк
препарат



flexotron.ru

VSUSTAV.RU

Реклама

Имплант вязкоэластичный стерильный для внутрисуставных инъекций на основе перекрестно-сшитого гиалуроната натрия 60 мг / 3 мл, 2%

- **Бионический Кросс-Линк** – препарат с запатентованной технологией SHAP (ЧЭП)

Достаточно одной инъекции

- **Высокоочищенный продукт**, полученный без использования каких-либо **материалов животного происхождения**

Нет аллергической реакции

- Флексотрон® Кросс имеет **идеальное сочетание упругих и вязких свойств**, так называемый **бионический Кросс-Линк**

Легче вводится и легко переносится пациентами

- Частицы гиалуроновой кислоты Флексотрон® Кросс обладают **более высоким модулем упругости*****

Лучшие амортизационные свойства препарата

*** Sun SF, Hsu CW, Lin HS et al. Comparison of single intra-articular injection of novel hyaluronan (FLEXOTRON CROSS) with Synvisc-one for knee osteoarthritis: A randomized, controlled, double-blind trial of efficacy and safety. J Bone Joint Surg Am. 2017; 99: 452-71

ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ. НЕОБХОДИМА КОНСУЛЬТАЦИЯ СПЕЦИАЛИСТА

Флексотрон® КРОСС в комплексном лечении постиммобилизационной тугоподвижности голеностопного сустава у пациентов с перенесенными переломами лодыжек различной степени сложности увеличивает объем движений в пораженном сегменте и уменьшает выраженность боли в период реабилитации. Ранняя нагрузка на конечность позволяет сократить сроки восстановительного лечения, что особенно актуально для работающих граждан, и тем самым уменьшить экономическое бремя. Также следует отметить, что всего лишь однократное внутрисуставное введение препарата позволяет свести к минимуму употребление анальгетиков и снизить риск побочных явлений и нежелательных осложнений. Эффект от применения препарата Флексотрон® КРОСС имеет не только лечебное, но и большое профилактическое значение в плане возможного развития посттравматического остеоартрита голеностопного сустава. Необходимо помнить, что успех внутрисуставного введения зависит не только от мастерства специалиста, но и от неукоснительного соблюдения правил асептики и антисептики.

Благодарность

Редакция благодарит ООО «МКНТ Импорт» за оказанную помощь в технической редакции настоящей публикации.

Литература

1. Ли С., Москалев В.П. Обзор способов лечения переломов лодыжек. Ученые записки Санкт-Петербургского государственного медицинского университета имени академика И.П. Павлова. 2015;22(3):6–10. [Li X., Moskaliyov V.P. Review of treatment modalities of malleolar fractures. The Scientific Notes of the Pavlov University. 2015;22(3):6–10 (in Russ.)]. DOI: 10.24884/1607-4181-2015-22-3-6-10.
2. Гулямов С.С., Ибрагимов У.К., Золотова Н.Н., Ганиев А.К. Морфологические изменения в мышечной ткани при различной степени контрактуры. Вестник Новосибирского государственного педагогического университета. 2015;1(23):64–71. [Gulyamov S.S., Ibragimov U.K., Zolotova N.N., Ganiev A.K. Morphological changes in muscle tissue at various degrees of contracture. Bulletin of the Novosibirsk state pedagogical University. 2015;1(23):64–71 (in Russ.)].
3. Чубуков А.С., Цицкишвили Н.И. Двигательная реабилитация при переломах голеностопного сустава на стационарном этапе. Вестник Тамбовского университета. Серия: Гуманитарные науки. 2010;3(83):199–202. [Chubukov A.S., Tsitskishvili N.I. Impellent rehabilitation of ankle joint crises at the stationary stage. Bulletin of Tambov University. Series: Humanities. 2010;3(83):199–202 (in Russ.)].
4. Варонько И.А. Место препаратов гиалуроновой кислоты в лечении остеоартрита. Медицинские новости. 2018;2(281):24–28. [Varonko I.A. The role of hyaluronic acid preparations in the treatment of osteoarthritis. Medical news. 2018;2(281):24–28 (in Russ.)].
5. Якимов Л., Текеев И., Калинин Б. и др. Применение препаратов гиалуроновой кислоты при переломах лодыжек (отдаленные результаты). Врач. 2018;29(10):30–32. [Yakimov L., Tekeev I., Kalinsky B. et al. Application of hyaluronic acid preparations for ankle fractures: long-term results. Vrach. 2018;29(10):30–32 (in Russ.)]. DOI: 10.29296/25877305-2018-10-08.
6. Клиническое исследование. Сравнение однократного внутрисуставного введения нового препарата с поперечными связями гиалуронана названием FLEXOTRON CROSS и препарата Синвиск-Уан при остеоартрозе коленного сустава. (Электронный ресурс.) URL: <https://flexotron.ru/clinicheskoe-issledovanie-flexotron> (дата обращения: 20.09.2020). [Clinical research. Comparison of a single intra-articular injection of a new drug with cross-linked hyaluronan called FLEXOTRON CROSS and Synvisk-one for knee osteoarthritis (Electronic resource.) (in Russ.)]. URL: <https://flexotron.ru/clinicheskoe-issledovanie-flexotron> (access date: 20.09.2020).

Стань частью

ФМЖ



...м клинической ...
...лова: микро...
...ирующий гло...
...вания: Уткина...
...ности диагностики // ФМЖ. Медицинск

ABSTRACT
Microscopic polyangiitis: peculiarities of a clinical course and diff...
...kina E., Myasoedova S.E.¹, Manokhin V.Yu.², Af...neva I...
...te Medical Aca...
...gional Clinical...
...polyangiitis (M...

ФМЖ

Возможности МРТ-исследований в визуализации сосудистого русла нижних конечностей

Профессор Е.В. Шайдаков¹, к.м.н. А.Б. Санников^{2,3}, профессор В.М. Емельяненко³,
Л.Н. Крюкова², А.Е. Баранова², М.А. Рачков²

¹ИМЧ РАН, Санкт-Петербург

²Клиника инновационной диагностики «Медика», Владимир

³ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва

РЕЗЮМЕ

В данном обзоре литературы проведен анализ научных данных по методологии проведения магнитно-резонансной томографии (МРТ) применительно к сосудистой системе и выбору оптимальных режимов сканирования. Так как данный материал рассчитан в первую очередь на сосудистых хирургов и флебологов, авторы кратко изложили суть физических явлений, лежащих в основе получения МРТ-изображения, без чего невозможен вдумчивый анализ преимуществ и недостатков МР-ангиографии (МРА) и поиск оптимального режима сканирования для проведения МР-венографии.

При описании бесконтрастных и контрастных методов проведения МРА уделено внимание ставшим традиционными методам обработки изображения в 2D-режиме с использованием импульсных последовательностей: спин-эха, мульти-эха, турбо спин-эха, быстрого улучшения спин-эха, градиентного эха и восстановления с инверсией. Кроме этого, сделан акцент на самых современных решениях, включающих: мультипланарное переформатирование; проекции максимальной интенсивности; субволюмную максимальную интенсивность; поверхностный рендеринг; объемный рендеринг и виртуальную внутрипросветную эндоскопию. Показана специфичность и информативность всех используемых на сегодня методов проведения МРА с подробным анализом преимуществ и недостатков. Показаны нюансы понимания полученной ангиографической картины в T1- и T2-взвешенном изображении и феноменов «яркой крови» и «черной крови».

Учитывая, что в отечественной литературе информация о возможностях использования МРТ в диагностике гемодинамических нарушений у пациентов с патологией сосудистого русла отсутствует или в лучшем случае носит характер краткого упоминания, полагаем, что данный материал вызовет определенный интерес у различных специалистов.

Особый интерес представляет потенциал бесконтрастной и контрастной МРА в изучении венозной патологии нижних конечностей и таза, особенно что касается своевременной и точной диагностики глубокого венозного тромбоза и венозной тромбоэмболии, которые в структуре хронических заболеваний вен нижних конечностей занимают особое положение.

Ключевые слова: магнитно-резонансная томография, магнитно-резонансная ангиография, магнитно-резонансная флебография, компьютерная томография, компьютерно-томографическая флебография, хронические заболевания вен, диагностика, тромбоз вен нижних конечностей, варикозное расширение вен.

Для цитирования: Шайдаков Е.В., Санников А.Б., Емельяненко В.М. и др. Возможности МРТ-исследований в визуализации сосудистого русла нижних конечностей. РМЖ. 2020;13:33–44.

ABSTRACT

Possibilities of MRI studies in visualization of the vascular bed of the lower extremities

E.V. Shaidakov¹, A.B. Sannikov^{2,3}, V.M. Emeliyanenko³, L.N. Kryukova², A.E. Baranova², M.A. Rachkov²

¹N.P. Bekhtereva Institute of the Human Brain of the Russian Academy of Sciences, Saint-Petersburg

²Clinic of Innovative Diagnostics "Medica", Vladimir

³Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow

This literature review analyzes the research data on the methodology of magnetic resonance imaging (MRI) in relation to the vascular system and the choice of optimal scan modes. Given that this material is designed primarily for vascular surgeons and phlebologists, the authors briefly describe the essence of the physical phenomena underlying the receipt of MRI images, without which it is not possible to conduct a careful analysis of the benefits and drawbacks of MR-angiography (MRA) and the search for the optimal scan mode for MR-venography.

When describing the non-contrast and contrast MRA methods, attention is paid to the conservative methods of image processing in 2D mode using pulse sequences: spin-echo, multi-echo, turbo spin-echo, Fast Advanced Spin Echo (FASE), Gradient Echo and Inversion Recovery. Besides, emphasis is placed on the most modern solutions, including: multiplanar reformatting, maximum intensity projection, subvolume maximum intensity, surface rendering, volume rendering and virtual intraluminal endoscopy. In relation to all current methods of conducting MRA, specificity and informativeness are shown with a detailed analysis of benefits and drawbacks. The nuances of understanding the obtained angiographic image in T1 and T2 weighted images and the phenomena of "bright blood" and "dark blood" are shown.

Given that in the Russian literature there is almost no data concerning the MRI possibilities in the diagnosis of hemodynamic disorders in patients with vascular pathology, it seems that this material is relevant and will cause some interest from various specialists.

Of particular interest is the potential use of non-contrast and contrast MRA methods in the study of venous pathology of the lower extremities and pelvis, especially with regard to timely and accurate diagnosis of deep venous thrombosis and venous thromboembolism, which occupy a special position in the structure of patients with chronic venous disorders of the lower extremities.

Keywords: *magnetic resonance imaging, magnetic resonance angiography, magnetic resonance venography, computed tomography, computed tomography venography, chronic venous diseases, diagnostics, deep vein thrombosis of the lower extremities, varicosity.*

For citation: *Shaidakov E.V., Sannikov A.B., Emel'yanenko V.M. et al. Possibilities of MRI studies in visualization of the vascular bed of the lower extremities. RMJ. 2020;13:33–44.*

ВВЕДЕНИЕ

На протяжении многих десятилетий рентгеноконтрастная флебография (Contrast Venography, CV) являлась «золотым стандартом» в обследовании пациентов с хроническими заболеваниями вен нижних конечностей (Chronic Venous Disorders, CVD) [1]. Особое значение этот метод диагностики приобретал при подозрении на тромбоз глубоких вен (Deep Vein Thrombosis, DVT). Комплексное обследование с использованием дистальных и проксимальных методов введения контраста позволяло исключать тромботическую окклюзию на уровне любого сегмента нижних конечностей и таза (Lower Extremities Deep Vein Thrombosis, LEDVT), а также установить степень выраженности морфологических и функциональных изменений в глубоких венах как у пациентов с посттромботической болезнью (Post-Thrombotic Disease, PTD), так и с первичным варикозным расширением вен нижних конечностей (Varicosity Disease, VD) [1]. В России вплоть до середины 1990-х годов практически всем пациентам с хронической венозной недостаточностью, поступающим в хирургический стационар, перед операцией выполнялось флебографическое обследование, недостатки которого были очевидны: инвазивность, риск развития аллергических реакций на контрастный препарат, лучевая нагрузка на пациента и персонал [2].

Ситуация радикально изменилась с активным и повсеместным внедрением во флебологическую практику методов ультразвукового исследования (duplex Ultrasound, US), которые на сегодня стали основными в диагностике гемодинамических нарушений при первичном обследовании всех пациентов с CVD нижних конечностей [3, 4]. Однако некоторые задачи при использовании US остаются нерешенными. В первую очередь это касается диагностики DVT на уровне вен таза и нижней полой вены, а также глубоких вен голени [5, 6]. Кроме того, US не позволяет получить подробную информацию об особенностях анатомического строения и объемной архитектонике венозных коллекторов нижних конечностей, знание которых, например, для проведения реконструктивных оперативных вмешательств всегда было важной задачей [2, 7].

Вместе с тем в начале 2000-х годов интенсивно стали развиваться и использоваться в клинической практике для диагностики нарушений кровотока методы магнитно-резонансной (МРТ; Magnetic Resonance Imaging, MRI) и компьютерной (КТ; Computed Tomography, CT) томографии [8]. Однако, несмотря на то, что со времени появления первых наиболее значимых научных публикаций об использовании МРТ и КТ во флебологической практике прошло около 30 лет [9–11], многие вопросы диагностической значимости и приоритетов этих методов исследований у пациентов с CVD на сегодняшний день не имеют окончательного решения.

Изначально в наши планы не входило описание физических явлений, лежащих в основе магнитного резонанса, однако по мере накопления информации мы все чаще ловили себя на мысли о необходимости сделать это, пусть даже в самых общих чертах. Это важно хотя бы для пони-

мания тех терминов, которые мы будем активно использовать при описании и обсуждении различных методик проведения МРТ применительно к венозной системе в объеме проведения магнитно-резонансной венографии (Magnetic Resonance Venography).

Вашему вниманию представляется работа, посвященная анализу имеющихся данных о возможностях МРТ-ангиографических исследований в визуализации сосудистого русла нижних конечностей (Magnetic Resonance Angiography, MRA).

ФИЗИЧЕСКИЕ ОСНОВЫ МРТ

С целью даже самого поверхностного понимания сути явлений, происходящих в тканях живого организма при МРТ, необходимо совершить краткий экскурс в основы квантовой физики, или, иначе, физики элементарных частиц, как бы это страшно и безнадежно ни звучало [12].

Атом водорода, являясь основной элементарной частицей живого организма, находится в постоянном активном движении, характеризующемся свойственным только ему «гиромантным отношением», от величины которого зависит ориентация данной частицы в пространстве. Вращаясь, атом водорода генерирует вокруг себя магнитное поле, являясь, по сути, маленьким магнитом, из большого числа таких магнитов и состоит любая ткань человека (рис. 1А).

Полюсы атомов водорода в организме не расположены хаотично, а ориентированы таким образом, что все магнитные силы уравниваются друг друга, в результате чего организм человека в целом находится в магнитном балансе. При помещении человека в магнитное поле томографа с напряженностью 1,5 Тл, которое в 30 000 раз сильнее гравитационного поля Земли, с протонами водорода (есть еще электрон) происходят интересные явления. Во-первых,

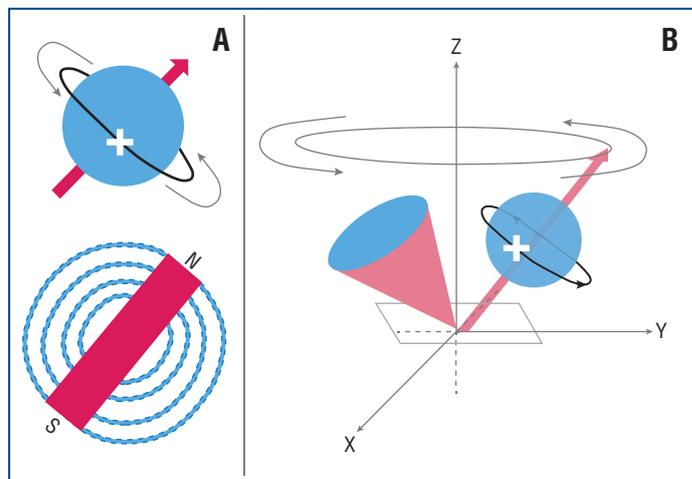


Рис. 1. Физические основы МРТ.

А — положительно заряженные протоны водорода, вращаясь вокруг своей оси, создают собственное магнитное поле; В — начало процессии протонов водорода под воздействием внешнего магнитного поля [13]

протоны водорода выстраиваются в участке ткани, подверженном магнитному воздействию, вдоль магнитного поля двумя способами — параллельно и антипараллельно. Кроме того, протоны начинают совершать колебательные движения вокруг своей оси (процессировать) с определенной (Ларморовой) частотой, величина которой прямо пропорциональна напряженности внешнего магнитного поля (рис. 1В). Следовательно, чем выше напряженность воздействующего снаружи магнита, тем большее количество протонов займет параллельную ориентацию, а колебательная частота их будет выше. Количество выстроенных параллельно протонов водорода будет составлять суммарную намагниченность (рис. 2) [14].

Под воздействием внешнего магнитного поля атом водорода возбуждается, в результате чего изменяется направление основного вектора намагниченности. Однако это состояние длится недолго, атом водорода начинает отдавать полученную энергию в ткани или релаксирует (рис. 3).

При этом атом водорода совершает обратное движение, которое происходит в двух плоскостях Z и XY. Характеристикой этих вращательных обратных движений с точки зрения физики элементарных частиц является спин [16]. Процесс обратного отдачи энергии (релаксации) происходит в два этапа, которые принято обозначать как T1 и T2. Во время T1-релаксации (спин-решетчатой) возвращение основного вектора намагниченности происходит в плоскости Z и является, по сути, временным критерием, необходимым для достижения 63% продольной намагниченности от первоначального уровня намагниченности. T2-релаксация (спин-спиновая) идет одновременно с T1-релаксацией, однако эти вращения происходят в плоскости XY и являются временным критерием, необходимым для достижения протонами 37% от изначального значения смещенных по фазе протонов [12]. Исходя из этого можно считать, что T2-релаксация представляет собой скорость обратного смещения протонов по фазе (рис. 4А).

Все дело в том, что в обычных условиях протоны вращаются вокруг своей оси вне фазы, что позволяет им поддерживать стройность своего порядка (можно представить два колеса телеги, вращающихся в разном направлении). Когда происходит изменение вектора намагниченности, протоны внутри молекулы воды в плоскости XY начинают вращаться по фазе, как, например, два колеса телеги при обычном движении. Таким образом, во время T1-релаксации протоны возвращают себе параллельную ориентацию относительно основного вектора намагниченности в плоскости Z, продолжая еще вращаться по фазе. В течение времени T2 фазовое вращение протонов вокруг своей оси в плоскости XY прекращается, и элементарная частица (водород) возвращается к своей спокойной жизни. T2-релаксация по времени протекает гораздо быстрее T1-релаксации. Исходя из расположения плоскостей, в которых происходит возвращение возбужденных протонов к своему первоначальному состоянию, T1-релаксация получила название поперечной релаксации, а T2-релаксация — продольной. Кривые T1- и T2-релаксации являются различными для каждой ткани, что и легло в основу разработки принципов магнитно-ядерного резонанса [12]. В результате этих обратных вращательных моментов со стороны протонов во время T2-релаксации создается магнитное поле, «посылающее» сигнал, получивший название «спин-эхо». Созданное протонами магнитное поле

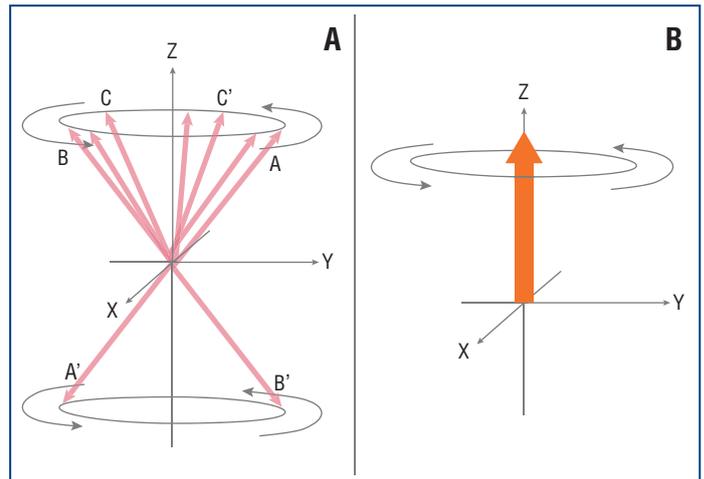


Рис. 2. Разнонаправленность процессии протонов водорода (А) с созданием вектора суммарной намагниченности (В) [15]

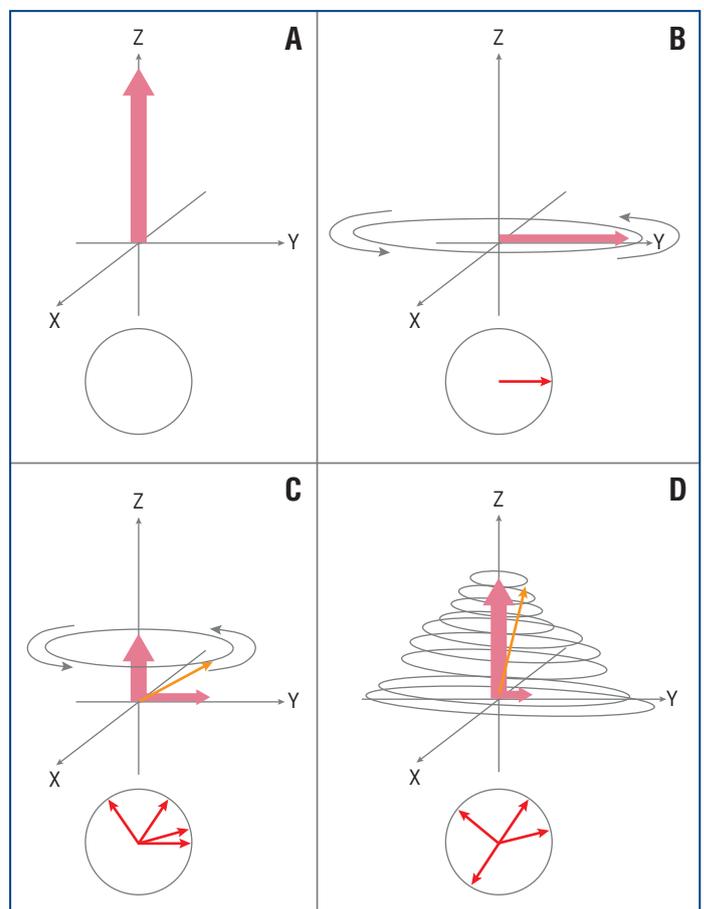


Рис. 3. Восстановление продольного намагничивания после 90° радиочастотного импульса.

А — исходное положение суммарного вектора намагниченности; В — изменение направления вектора с распространением поперечной намагниченности, в плоскости которой атомы процессируют по фазе, после 90° радиочастотного (РЧ) импульса, который называют импульсом насыщения; частичное выпадение протонов из фазы и начало восстановления продольной намагниченности (С) при сохранении процессии всей системы (D). Восстановление продольной намагниченности называется T1-релаксацией, а потеря поперечной намагниченности — T2-релаксацией [15]

в период T2-релаксации индуцирует в приемной катушке МРТ-сканера электрический ток, который в итоге транс-

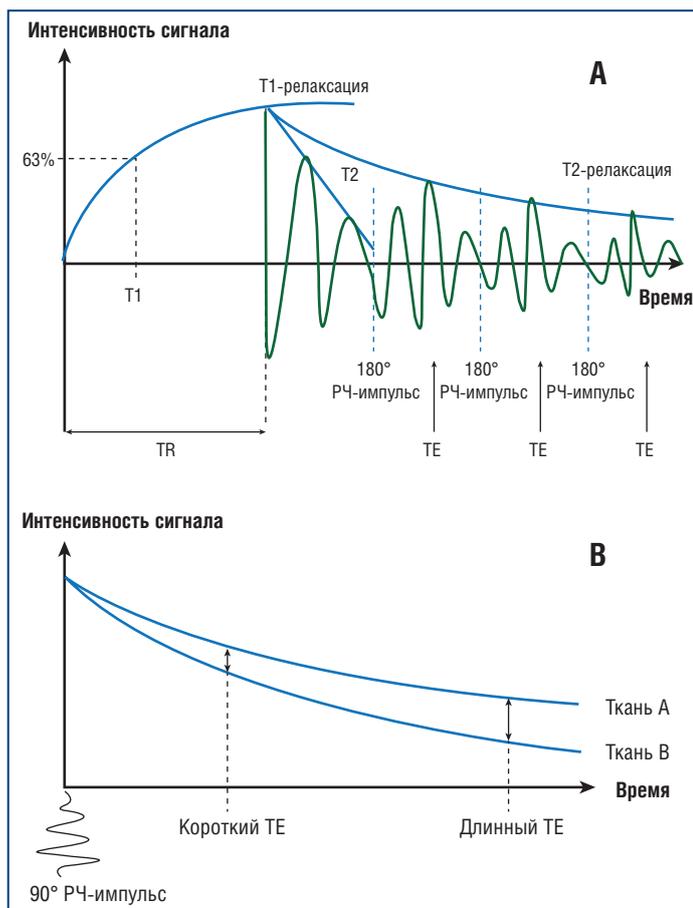


Рис. 4. T1- и T2-релаксация.

А — график восстановления продольной намагниченности (кривая T1); после воздействия дополнительного 180° РЧ-импульса и перефокусировки протонов для продолжения их движения по фазе происходит временное увеличение интенсивности сигнала во время TE (кривая T2); В — примеры индивидуальных T2 для разных тканей с увеличением разницы при более длительном TE [по 15]

формируется в изображение [17]. Приемные магнитные катушки устроены по принципу кодирования поступающего сигнала за счет появления собственного магнитного поля и включения двух градиентов, один из которых (фазово-кодирующий градиент) ориентирован в переднезаднем направлении по оси Y, а второй (частотно-кодирующий градиент) — справа налево по оси X [13]. В результате этих кодирований информация поступает на матрицу (k-пространство) или временную область, где в зависимости от заданной программой импульсной последовательности сканирования выстраивается окончательное изображение [12, 18]. Однако прежде, чем перейти к непосредственной характеристике используемых импульсных последовательностей при проведении МРТ, необходимо остановиться на таком понятии, как *контраст изображения*.

Как было отмечено выше, при релаксации происходят одновременно два процесса — T1 и T2. В принципе все изображения сочетают в себе T1- и T2-контрасты. Однако в зависимости от установленных параметров той или иной последовательности каждая из релаксаций может сделать основной или второстепенный вклад в получение контраста изображения [19]. Любая ткань человеческого тела имеет свои характеристики релаксации, на чем и построен основной принцип ядерного магнитного резонанса (рис. 4B).

T1-ВЗВЕШЕННОЕ ИЗОБРАЖЕНИЕ

В данном случае контраст изображения зависит от T1-релаксации. В результате этого мы получаем сильный сигнал от всех тканей, в которых уже произошла продольная релаксация, время которой зависит от количества протонов, находящихся в данной ткани. Понятно, что быстрее релаксируются ткани с меньшим количеством воды, а вклад в T1-взвешенное изображение водных структур организма будет незначительным. Именно по этой причине кровь в просвете сосуда будет иметь «черный вид». Изображение, полученное в период T1-релаксации, получило название T1-взвешенного изображения.

T2-ВЗВЕШЕННОЕ ИЗОБРАЖЕНИЕ

В данном случае контраст изображения зависит от T2-релаксации. По причине того, что все ткани с различной структурой за достаточно длительный период времени подверглись полной T1-релаксации и только в структурах с повышенным содержанием протонов водорода (воды) еще осталась фазовая когерентность, жидкость (кровь в просвете сосуда) получит «яркий вид». Изображение, полученное в период T2-релаксации, получило название T2-взвешенного изображения.

КОНТРАСТ ПРОТОННОЙ ПЛОТНОСТИ

Контраст изображения протонной плотности занимает промежуточное положение между T1- и T2-взвешенными изображениями. Это происходит по той причине, что в определенный период времени активная T2-релаксация еще не наступила, а T1-релаксация уже утратила свои лидирующие позиции.

В результате при анализе в этих трех последовательных изображениях, например, яркость жидкости будет иметь палитру перехода от черной к серой и от серой к яркой.

Таким образом, характер (интенсивность) получаемого сигнала при МРТ будет зависеть от нескольких характеристик: числа протонов водорода на единицу плотности (протонной плотности); времени T1-релаксации; времени T2-релаксации; применяемой импульсной последовательности.

T1- и T2-взвешенные изображения являются прежде всего изображениями, выведенными на экран, однако прежде чем их собрать, необходимо при сканировании применить определенные последовательности РЧ-импульсов. Познакомимся с основными из этих последовательностей [12, 18, 19].

ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ СПИН-ЭХА (SE)

В основе данной последовательности лежит повторное применение 180° РЧ-импульса через короткий промежуток времени после первого 90° РЧ-импульса, что позволяет добиться сохранения движения спинов по фазе и, как следствие, получения высокого сигнала, что и влияет в итоге на качество изображения. Градусы в данном случае отображают смещение основного вектора намагниченности [20].

ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ МУЛЬТИ-ЭХА (SE T2)

Данная последовательность подразумевает использование трех последовательных импульсов. За первым 90° РЧ-импульсом следует 180° РЧ-импульс, в результате чего получается изображение протонной плотности. После получения данного изображения дается еще один

180° РЧ-импульс с последующим получением T2-изображения. Исходя из включения в программу исследования двух последовательных 180° РЧ-импульсов данная последовательность имеет и другое название (Double-Echo-Spin Echo, DESE) [20].

ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ ТУРБО СПИН-ЭХО (TSE)

Еще одно название данной последовательности — быстрое спин-эхо (Fast Spin Echo, FSE). В основе этой последовательности лежит принцип подачи после стандартного 90° РЧ-импульса серии, состоящей из 7 последовательных 180° РЧ-импульсов (Echo Train Length, ETL). Основное преимущество заключается в значительном сокращении времени сканирования, например, в сравнении с SE T2 — в 7 раз. А с учетом того, что в некоторых предложенных последовательностях количество импульсов может достигать до 100 и более, преимущества становятся очевидными [21].

ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ БЫСТРОГО УЛУЧШЕНИЯ СПИН-ЭХО (FAST ADVANCED SPIN ECHO, FASE)

Как и в предыдущей последовательности, в данном случае используется большое количество следующих друг за другом 180° РЧ-импульсов (общее количество импульсов равно 212), однако в дополнение к предыдущей последовательности формирование конечного изображения происходит половинным Фурье-преобразованием (Half-Fourier Imaging, HFI), что наряду с ускорением сканирования дает качественное улучшение полученного изображения [21].

ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ ГРАДИЕНТНОГО ЭХО (GRADIENT ECHO, GRE)

Данная последовательность отличается от SE-последовательности способом усиления сигнала. Так, если в SE-последовательности используется повторный 180° перефазированный импульс, то в последовательности GRE используется принцип обращения полярности градиента. Таким образом, на момент считывания сигнала частотно-кодированный градиент (G_{ro}) меняет полярность с отрицательной на положительную, чем достигается аналогичный эффект усиления, как от повторного импульса при SE, однако процесс этот происходит намного быстрее. Большое значение в данной последовательности имеет выбор угла поворота FA, который может находиться в диапазоне от 1° до 180° [22].

ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ ВОССТАНОВЛЕНИЯ С ИНВЕРСИЕЙ (INVERSION RECOVERY, IR)

В данной последовательности изначальное возбуждение инициируется не 90°, а 180° РЧ-импульсом, в результате чего происходит поворот изначальной суммарной намагниченности. В данном случае процесс T1-релаксации длится вдвое дольше и задается временем инверсии (Inversion Time, TI). В этой последовательности имеется довольно длительное время повторения импульсов и короткое время эха. Основным преимуществом данной последовательности является то, что кривые T1-релаксации различных тканей изначально значительно разведены друг от друга, что создает большие различия в T1-взвешенном изображении. С одной стороны, при использовании данной последовательности длительность сканирования увеличивается, однако возможность соединения после-

довательности с инверсией с последовательностью TSE значительно сокращает время сканирования без потери качества изображения. Изменение времени инверсии может осуществляться двумя путями: использованием последовательности восстановления с инверсией и ослаблением сигнала жидкости (Fluid Attention Inversion Recovery, FLAIR) или включением последовательности восстановления с коротким временем инверсии (Short TI Inversion Recovery, STIR) [20–23].

В отношении использования различных импульсных последовательностей необходимо отметить, что их основными динамическими параметрами, от изменения которых зависит оптимальный сбор информации при любом МРТ-исследовании, являются [24]: TR (Repetition Time) — время повторения; TE (Echo Time) — время эха; FA (Flip Angle) — угол переворота; TI (Inversion Time) — время инверсии; NA (Number of Acquisitions) — число сбора данных; MX (Matrix) — матрица; FOV (Field Of View) — поле наблюдения; ST (Slice Thickness) — толщина среза; SG (Slice Gap) — зазор между срезами; PE (Phase Encoding) — кодирование фазы; BW (Bandwidth) — полоса пропускания.

БЕСКОНТРАСТНЫЕ МЕТОДЫ ВЫПОЛНЕНИЯ МР-АНГИОГРАФИИ

Использование бесконтрастных методов выполнения MRA основано на потенциальной способности магнитно-резонансного сигнала реагировать на движение. И хотя при обследовании различных отделов организма человека это может привести к появлению различных артефактов, именно изменения MR-сигнала, вызванные потоком крови при использовании определенных импульсных последовательностей, позволяют визуализировать кровеносные сосуды и даже получить количественные данные о потоке крови. Методы бесконтрастной MRA, основанные на эффекте потока крови, можно разделить на две принципиальные группы: методы, основанные на амплитудных эффектах, — время пролета (Time-of-Flight, TOF), и методы, основанные на фазовых эффектах (Phase Contrast, PC) [25]. В первом случае в результате различной продольной намагниченности поступающая в срез кровь и выходящая из него по сравнению со стационарными спинами (спин-эхо — характеристика движения протона) зависит от продолжительности пребывания в срезе (времени пролета). Другими словами, в данных условиях интенсивность сигнала будет зависеть от скорости вытеснения «насыщенных» спинов «ненасыщенными» (T1-взвешенное изображение). Во втором случае в основе лежит разность между поперечной намагниченностью потока крови и стационарными спинами (неподвижные ткани) с точки зрения различия в них фазовых эффектов (T2-взвешенное изображение). Применение различных импульсных последовательностей в обеих группах может усилить один эффект и подавить другой. Используемые методики MRA в зависимости от интенсивности сигнала, поступающего от крови и окружающих тканей, могут быть подразделены на MRA «яркой крови», во время которой усиленный интенсивный сигнал поступает от потока крови, а фоновый сигнал с окружающих тканей подавляется (T1-взвешенное изображение), или MRA «черной крови» (T2-взвешенное изображение), когда гиперинтенсивный сигнал, наоборот, поступает с окружающих сосудов тканей [21, 23].

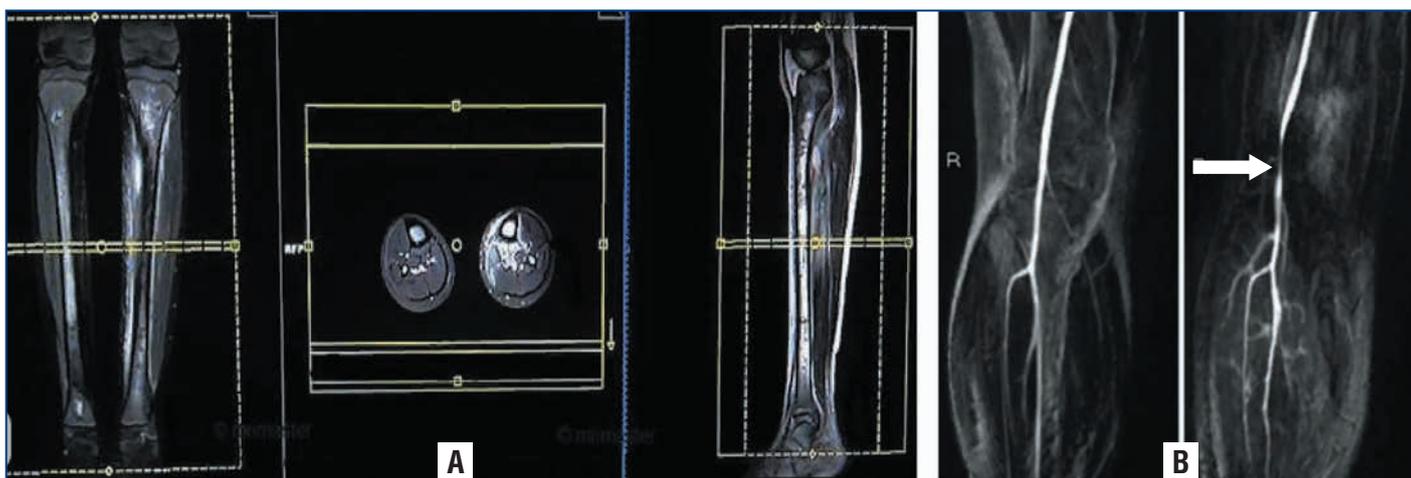


Рис. 5. Бесконтрастная МРА в режиме 2D TOF MRA при использовании последовательности TSE.

А — методика сканирования с последующим анализом в T1-взвешенном изображении с получением эффекта «яркой крови»; В — окклюзионный стеноз подколенной артерии (показано стрелкой)

Понятие «пустота потока» имеет несколько иной физический смысл и в первую очередь обусловлено потерей сигнала, связанного с оттоком. О данном МРТ-феномене речь идет, когда с целью ангиографического исследования используется импульсная последовательность спин-эха. Как было отмечено выше, сигнал могут обеспечить только те спины, которые попали под двойное последовательное воздействие 90° РЧ-импульса и 180° РЧ-импульса. В условиях интенсивного потока крови атомы водорода не успевают попасть под воздействие обоих импульсов и не дают ответный спин-эховый сигнал. Кроме того, может наступать эффект размыва, который удается устранить путем использования в этих случаях дополнительно импульсной последовательности градиентного эха [26]. Однако и в этом случае в условиях T2-взвешенного изображения будет наблюдаться «пустота потока», отсутствие которой может быть рассмотрено в качестве признака выраженного замедления кровотока или полной окклюзии (тромбоза) сосуда. Возникновение феномена «яркой крови» может быть следствием изменения параметров последовательности SE или GRE путем увеличения количества повторных 180° РЧ-импульсов, длительность периода которых регулируется временем повторения TR и удлинением времени T1-релаксации. В результате протекающая кровь даст сначала значительно более высокой интенсивности сигнал по сравнению с интенсивностью уже насыщенных спинов в неподвижной ткани. Этот MRI-феномен получил название эффекта усиления притока [25, 26].

ВРЕМЯ-ПРОЛЕТНАЯ МР-АНГИОГРАФИЯ (TIME-OF-FLIGHT, TOF)

Механизм контрастирования сосудистой системы при использовании TOF MRA основан на эффекте притока (рис. 5).

Однако, чтобы получить эффект «яркой крови», во время этого исследования необходимо использовать уже известную импульсную последовательность GRE [26–28], во время которой применяются незначительные по протяженности $TR < 40$ мс и $TE < 5$ мс. В принципе, возможно использование и последовательности SE (SE, SET2 и TSE). Однако, как показала практика, при использовании последовательности SE все же присутствует эффект «вымывания», избежать которого при GRE удается за счет бы-

строго перефазирования в поперечной намагниченности, но не за счет использования одного или нескольких дополнительных следующих друг за другом 180° РЧ-импульсов. Это происходит по причине гораздо более быстрого изменения полярности градиента [26]. Кроме того, использование при проведении TOF MRA последовательности GRE с использованием матрицы 256×512 ($MX_{PE} = 256$) позволяет осуществлять сканирование в режиме мульти-срезов. Данный режим позволяет сохранить фазовую когерентность во время исследования и за счет повторного импульса достигнуть своевременного перефазирования спинов, что в итоге приводит к восстановлению движения спинов по фазе с получением высокого сигнала и четкого изображения «яркой крови». Для достижения оптимального отношения сигнал/шум толщина среза должна быть не менее 2–3 мм [29].

Использование последовательности GRE позволяет выстраивать 2D- и 3D-модели изображения кровеносного русла нижних конечностей. Основным условием использования двухмерного построения изображения остается строгое соблюдение перпендикулярной направленности плоскости изображения к сканирующему сосуду.

Некоторыми авторами настоятельно рекомендуется при проведении 2D TOF MRA в последовательности GRE 2D (multi-slice) дополнительно использовать ЭКГ-триггерные последовательности. По мнению авторов, синхронизация сбора данных с сердечным циклом позволяет добиться большей интенсивности изображения, что, безусловно, требует дополнительного времени [30].

При 3D TOF MRA происходит возбуждение протонов во всем выбранном объеме среза толщиной 30–60 мм, а уже затем эта «плита перекрытия» разделяется на тонкие срезы дополнительным градиентом фазового кодирования вдоль направления выбора среза. Этот метод позволяет получать срезы толщиной менее 1 мм [31].

Недостатком 3D-метода является постоянное повторное воздействие РЧ-импульса на движущуюся кровь на протяжении сканирующего объема конечности (вокселя) без участия в этом перефазирования, в результате чего интенсивность сигнала закономерно прогрессивно уменьшается. Понятно, что в этом случае на качество получаемого изображения будет влиять скорость кровотока. Так, в артериях с большими скоростными показате-

лями протоны крови в меньшей степени будут подвержены повторному воздействию РЧ-импульса на протяжении одной «плиты перекрытия», в то время как для вен с медленным кровотоком повторное воздействие РЧ-импульса на протяжении одной «плиты перекрытия» приведет к угасанию сигнала. Исходя из этого уменьшение насыщенности в данной ситуации может быть достигнуто за счет увеличения TR. Однако G.L. Parker et al. [31] предложили решать эту задачу иначе, а именно путем разделения общего 3D-сканирования на несколько меньших по габаритам «плит» с перекрытием их на 20–30%, чтобы компенсировать процесс затухания сигнала на периферии этих «плит». Данный метод получил название множественного перекрытия «тонких плит» (Multiple Overlapping Thin Slab Acquisition, MOTSA) и стал, по сути, гибридом 2D TOF и 3D TOF MRA [29].

Не будем забывать, что при проведении TOF MRI как в формате 2D, так и в формате 3D чрезвычайно важным является определение оптимального угла поворота сканирования для последовательности GRE, который может значительно влиять на контрастность сосудистого фона. Дело в том, что большие углы поворота градиента не только генерируют высокий сигнал на стороне входа крови, но и провоцируют быстрое снижение сигнала по ходу сосуда из-за насыщения [32]. При этом небольшие углы поворота градиента создают не только меньший контраст между сосудами и фоном, но и меньшую насыщенность. Исходя из этого при 2D TOF MRA обычно используют углы поворота в диапазоне 30–70°, в то время как при 3D TOF MRA используются более низкие углы 15–20° для улучшения насыщенности [29].

ФАЗОВО-КОНТРАСТНАЯ МР-АНГИОГРАФИЯ

Отличием данного метода бесконтрастной MRA является использование для визуализации кровеносных сосудов фазового эффекта поперечной намагниченности, который максимально подавлялся при TOF MRA.

Существует два способа получения изображения кровотока.

Первый получил название *метода магнитного контраста* (Magnitude Contrast method, MC), в основе которого лежит анализ набора данных и который состоит из рефазирования и дефазирования спинов в поперечном намагничивании [33]. Первое измерение осуществляется с помощью GRE-последовательности с получением от текущей крови сигнала высокой интенсивности. Второе измерение направлено на непосредственную регистрацию скорости фазовых сдвигов движущихся спинов. Поскольку неподвижная кровь выглядит одинаково в обоих случаях, вычитание одного набора данных из другого приводит к тому, что сигнал неподвижной ткани вычитается, оставляя видимой только движущуюся кровь. Несмотря на то что данный метод не имеет сегодня широкого применения, его можно считать применимым для визуализации периферических сосудов, особенно в условиях медленного венозного кровотока. Недостатком данного метода является отсутствие информации о направлении и скорости потока крови.

Второй метод получил название *непосредственного фазово-контрастного контрастирования* (Phase Contrast Method, PC), в основе которого лежит получение также двух наборов данных, различающихся по фазе движущихся спинов, но в условиях непосредственного кодирования

скорости кровотока [34, 35]. В связи с этим производители МР-сканеров сегодня представляют набор последовательностей, непосредственно адаптированных к различным скоростям кровотока. При проведении данного исследования важно заранее оценить максимальную скорость потока, ожидаемую в сосуде, чтобы выбрать оптимальную последовательность проведения PC.

КОНТРАСТНЫЕ МЕТОДЫ ВЫПОЛНЕНИЯ МР-АНГИОГРАФИИ

Общепризнано, что основным недостатком всех бесконтрастных методик проведения MRA (TOF и PC) является лежащий в основе визуализации эффект потока для генерации сосудистого сигнала. Несмотря на многочисленные программные разработки, используемые при TOF и PC, специалистам так и не удалось исключить появление множественных артефактов, связанных с потерей сигнала от спинового насыщения движущегося потока крови. В итоге при анализе данных в некоторых случаях это приводило к гипердиагностике не только возможных стенозов, но и даже полной окклюзии сосудов [26, 36, 37].

Первые наиболее значимые работы с анализом результатов использования нового метода контрастной MRA появились в конце 1990-х годов, и с этого времени процесс внедрения нового метода диагностики в клиническую практику было уже не остановить. По этой причине *контрастно-усиленная МР-ангиография* (Contrast-Enhanced MRA, CE MRA) начиная с середины 2000-х годов, несмотря на имеющиеся недостатки методики проведения исследования и не решенные до конца технические задачи, начала постепенно занимать определенную позицию среди методов диагностики сосудистых патологий [38–40]. Среди основных недостатков уже ставшей лидером КТ-ангиографии отмечалось наличие возможного нефротоксического эффекта йодированных контрастных веществ, с повышенной вероятностью развития этого осложнения в группе пациентов с сахарным диабетом, частота которого в качестве сопутствующего заболевания у пациентов с сосудистой патологией высока. Безусловно, приходилось учитывать и лучевую нагрузку на пациента, не минуемо сопровождающую любое КТ-исследование [18, 25, 41, 42].

Понятно, что речь в данном случае идет о введении определенного количества контрастного вещества в сосудистую систему путем пункции кубитальной вены, однако прежде чем сделать акцент на основных технических деталях и принципиально важных моментах непосредственно проведения CE MRA, необходимо коротко остановиться на самих контрастных веществах, используемых при проведении CE MRI.

Контрастные вещества для MRA делятся на две группы.

Первая группа объединяет препараты на основе гадолиния (Gd), который с химической точки зрения является редкоземельным металлом, входящим в специальную, 17-ю группу таблицы Менделеева. Как и все вещества этой группы, гадолиний относится к парамагнетикам, т. е. веществам, которые намагничиваются во внешнем магнитном поле в направлении внешнего магнитного поля, чем и было обусловлено его использование в качестве контрастного усилителя при проведении МРТ. Препараты на основе гадолиния подразделяются по своей способности вступать в связь с белками крови. Взаимодействие с белками крови может быть сильным или слабым [43].

Препараты второй группы в своей основе содержат частицы оксида железа, который по своей природе является суперпарамагнитным. Препараты этой группы подразделяются по размеру используемых частиц оксида железа и их специфическому покрытию [44].

Эффект гадолиниевых препаратов заключается в их способности вызывать ускоренную T1-релаксацию при удлинении T2-релаксации, что и позволяет добиться значительного повышения визуализации сосудистого русла, в котором находится гадолиний [45]. В чем заключаются отрицательные стороны использования контрастных гадолиниевых препаратов, *не обладающих способностью к взаимодействию с белками крови*? Было установлено, что препараты этой группы в результате так называемого эффекта трансметаллизации способны высвобождать свободные ионы гадолиния [46]. Так как свободный гадолиний токсичен и не так легко выводится из организма, а потенциал его высвобождения из менее стабильных соединений, не связанных с белками крови, может быть очень велик, это стало причиной для беспокойства. Обоснованность беспокойства была доказана длительным присутствием гадолиния в костных структурах и недостаточное быстрое выведение его через почки [47]. Снизить токсическое влияние на организм контрастов гадолиниевой группы, не имеющих связи с белками крови, попытались уменьшением концентрации агента, однако существенно снизить ее, обеспечив хорошее качество визуализации, не удалось [48].

Инновационным решением стала разработка гадолиниевых контрастных препаратов, *имеющих слабую связь с белками крови*, и в частности с альбумином [49–51]. Основной задачей, которую пытались решить разработчики, было снижение вероятности освобождения ионов гадолиния. Данные препараты являлись представителями второй линии разработки. Кроме того, проведенные исследования показали, что при использовании новых препаратов достигнуть хорошей визуализации удавалось при значительно меньшей концентрации гадолиния в препарате. Это делало использование новых контрастных препаратов на основе гадолиния перспективным даже у пациентов с заболеваниями почек. С физической точки зрения это объяснялось еще более высокой, чем при использовании препаратов первой линии, T1-релаксацией [52]. Еще одним преимуществом использования препаратов этой группы стала хорошая визуализация периферической сосудистой сети на достаточно большом поле сканирования [53, 54].

Гадолиниевые препараты, образующие *сильную и стабильную ковалентную связь с белками крови*, получили название веществ «пула крови» из-за гораздо более длительного периода нахождения их в крови и сильной связи с альбумином, достигающей до 88–96% [55]. Следствием этого стал еще более сильный эффект T1-релаксации, превышающий в 6–10 раз аналогичное значение при использовании препаратов первой линии [56].

Использование препаратов третьей линии в диагностической практике показало высокий потенциал визуализации не только артерий подвздошно-бедренного и дистальных сегментов (рис. 6) [55], но и коронарных артерий, что дало толчок развитию целого направления в МРТ-диагностике — коронарной МРА (рис. 7А, 7В) [57, 58].

Одним из типичных представителей этой группы препаратов является гадоколуксусная кислота [64, 65].

Вторая основная группа активно разрабатываемых сегодня контрастных веществ, возможность использования

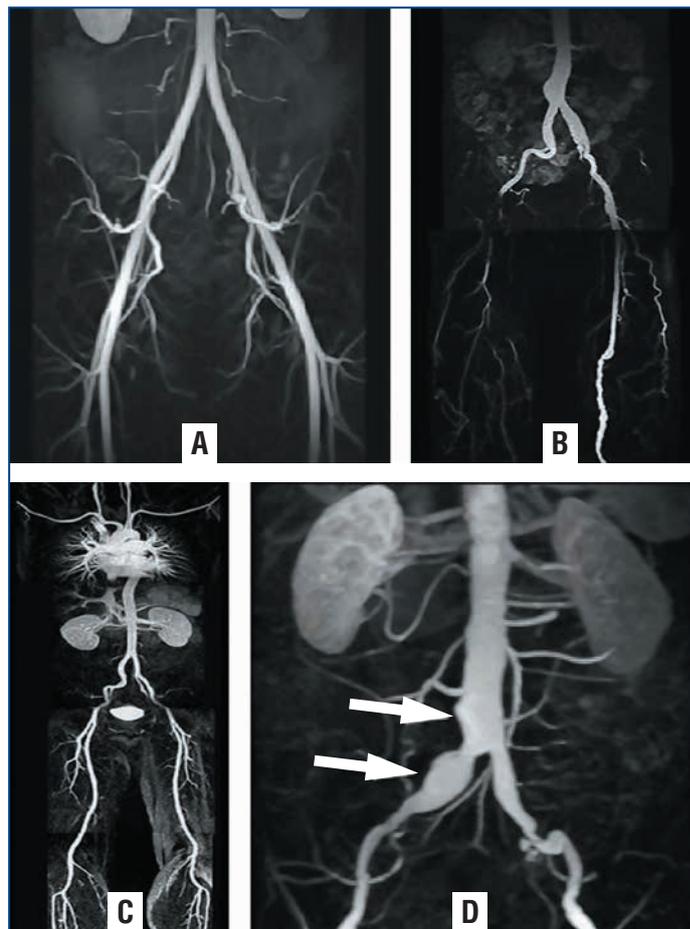


Рис. 6. Контрастно-усиленная гадолинием MRA в режиме 3D CE MRA-Gd GRE.

А — отчетливая визуализация подвздошных и бедренных артерий (вариант нормы) [51]; В — справа: окклюзия правой поверхностной бедренной и подколенной артерий, слева: окклюзионный стеноз подколенной артерии и диффузная аневризматическая болезнь передней большеберцовой артерии с полной окклюзией задней большеберцовой и малоберцовой артерий [59]; С — контрастно-усиленная MRA всего тела, выполненная методом контрастного усиления гадолинием в режиме Angio SURF (Angiographic System for Unlimited Rolling Field-of-views) [60]; D — атеросклеротическое поражение нижних конечностей, аневризма дистального отдела брюшной аорты и правой общей подвздошной артерии с многоэтажным комбинированным окклюзионным и аневризматическим поражением бедренных артерий с обеих сторон [25]

которых при MRA вызывает все меньше сомнений, это препараты, содержащие в своем составе в качестве суперпарамагнитного агента ультрамалые частицы оксида железа (Ultra-Small Particles of Iron Oxide, USPIO) [66–68]. Преимуществом препаратов этой группы, по мнению разработчиков, является длительный период внутрисосудистого полураспада с минимальным выходом препарата в интерстициальное пространство [69–71].

ТЕХНИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ПРОВЕДЕНИЯ КонтРАСТНО-УСИЛЕННОЙ МР-АНГИОГРАФИИ

Из представленного выше описания понятно, что визуализация любого сосудистого русла при MRA основана на наличии контрастного вещества определенной концентрации в просвете сосуда во время получения изображения. Отмечено было и то, что внедрение MRA в диагностическую практику потребовало разработки контрастных препаратов нового поколения, основным преимуществом

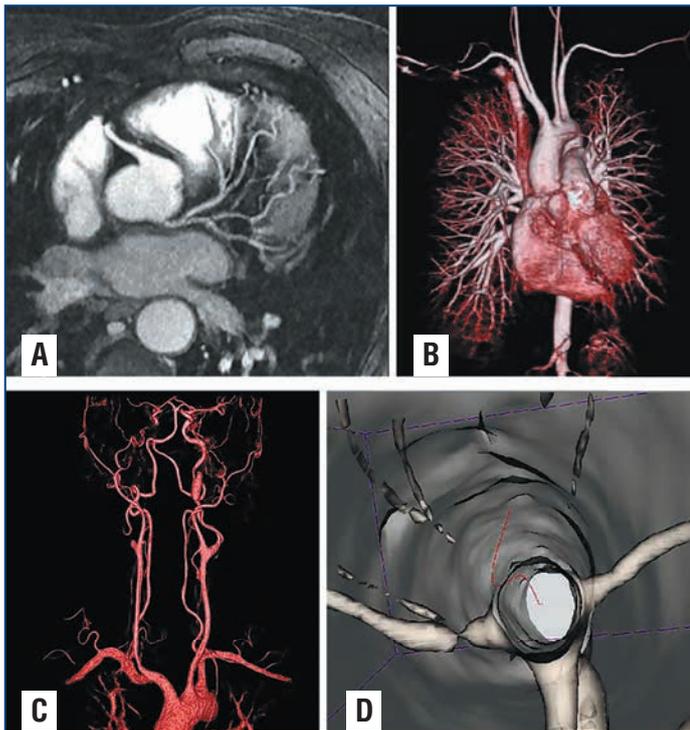


Рис. 7. Контрастно-усиленная гадолинием МРА.

A — МРТ коронарная ангиография в режиме 2D CE MRA-Gd GRE, T1-взвешенное изображение: визуализация правой коронарной артерии и ее ветвей (вариант нормы) [61]; B, C — контрастно-усиленная МРА аорты и ее ветвей с постобработкой изображения посредством метода объемного рендеринга [62]; D — контрастно-усиленная МРА брюшного отдела аорты с постобработкой изображения посредством метода виртуальной внутрипросветной эндоскопии [63]

которых стало замедление их выхода в интерстициальное пространство. Такими препаратами стали контрастные вещества на основе гадолиния [41, 42]. В идеале МРА-визуализация необходимого отдела сосудистой системы должна выполняться на пике контрастного усиления, когда перекрывающиеся структуры и окружающие ткани слабо визуализируются [72]. То есть сканирование определенного артериального русла должно быть синхронизировано с определенным периодом таким образом, чтобы концентрация гадолиния в этот промежуток времени в конкретной артерии была максимальной, но без контрастного усиления со стороны вен или мягких тканей [73]. Особую роль играет задержка дыхания (иногда до 25 с) при исследовании сосудистого русла грудной или брюшной полости [74]. При исследовании как центрального, так и периферического сосудистого русла любые движения пациента между до- и постконтрастными наборами данных могут привести к пространственной дезориентации сигнала, что неминуемо и значительно ухудшит качество вычитания изображения [75]. Постановка катетера при стандартной МРА осуществляется путем пункции правой кубитальной вены. При размере иглы не менее G22 скорость болюсной инфузии контраста должна быть не менее 2 мл/с [76]. Для большинства исследований (за исключением исследования головы и шеи) пациент помещается ногами вперед, в направлении магнита. В последние годы все больше производителей предлагают специально разработанные для проведения исследования в различных сегментах тела катушки, фазированные антенной решеткой, для более четкого центрирования катушки вокруг интересующей обла-

сти. Кроме того, появление новых сканеров с увеличенным количеством приемных каналов и одновременным использованием нескольких катушек позволяет охватить сразу все тело пациента без его перемещения (см. рис. 7А) [26].

Как было отмечено выше, синхронизация момента сканирования с пиковой концентрацией нахождения контраста в исследуемом сегменте имеет первостепенное значение [72]. До появления МРА-совместимых инжекторов и быстрых методов визуализации оценка времени поступления контраста в необходимый сосудистый сегмент была исключительно эмпирической. Учитывая, например, что для каротидных артерий время достижения максимальной контрастности может составлять всего 5 с, а для брюшной аорты достигать 60 с, понимаем, с какими техническими сложностями сталкивались специалисты на первых этапах проведения исследований [77]. Появившееся со временем новое программное обеспечение позволило устанавливать определенные для разных сосудистых бассейнов фиксированные временные задержки сканирования, что значительно упростило исследование, но не позволило избежать технических погрешностей, так как эти физиологические параметры могли различаться у отдельных пациентов. К тому же проведение исследования продолжало требовать больших доз контрастного вещества.

Ситуация изменилась с началом использования во время проведения CE MRA методов синхронизации. На сегодняшний день используются три основных методики синхронизации. Первая методика основана на проведении тестового болюсного сканирования и заключается во введении 1–2 мл контрастного вещества, разведенного в 30–60 мл физиологического раствора, с проведением пробного сканирования и определением конкретного времени поступления контраста в интересующую анатомическую область. Тестовая болюсная визуализация должна выполняться с использованием быстрой 2D T1-взвешенной импульсной последовательности в режиме GRE [77]. При этом параметры визуализации (TR, TE, поле зрения, матрица и т. д.) должны быть скорректированы таким образом, чтобы получать временное разрешение примерно одного изображения каждые 1–2 с. Получение кадра с максимальным артериальным усилением будет соответствовать оптимальному времени сканирования [77, 78]. Вторая методика основана на принципе синхронизации МРА в реальном времени и связана с инновационными разработками в этом направлении. Одна из таких разработок принадлежит компании General Electric Medical System (США), в которой мониторинг поступления контрастного болюса и инициирование сбора данных с необходимой части тела автоматизированы и интегрированы в единую импульсную последовательность, в основе которой лежит принцип быстрого спинного эха с высоким временным разрешением (до 400 мс), в результате чего система сама информирует оператора, в какой момент следует начать сканирование после введения контраста [79]. Третья методика синхронизации CE MRA в реальном времени осуществляется с использованием флюороскопического триггера (Philips Medical Systems, Нидерланды) [80]. Метод МР-флюороскопии в реальном времени также объединяет фазу мониторинга и фазу визуализации в единую последовательность импульсов. Однако при использовании МР-флюороскопической методики контроль осуществляется оператором визуально с использованием непрерывной быстрой 2D-последовательности эхо-импульсов в режиме GRE, центрированной над сосудистым руслом.

Оператор может видеть прибытие контрастного болюса и вручную инициировать начало фазы визуализации. Все эти три методики позволяют получать надежные и информативные данные [25].

Что касается непосредственного проведения CE MRA нижних конечностей, то необходимо отметить, что на сегодня данный метод окончательно вытеснил все ранее используемые методы бесконтрастного сканирования (TOF и PC), которые не смогли оказать существенного влияния на клиническую практику. Выше мы уже касались общих преимуществ CE MRA нижних конечностей. Здесь мы попытаемся сформулировать их более конкретно.

1. Данный метод не зависит от «потока», так как основывается на парамагнитном контрастном веществе, генерирующем внутрисосудистый сигнал с укорочением времени T1-релаксации [81].
2. Использование самого непродолжительного времени повторения TR (5 мс) позволяет осуществлять сканирование в максимально быстром режиме.
3. Уникальная природа используемой в этих исследованиях матрицы (k-пространства) позволяет добиться получения периферических ангиограмм высшего качества по причине выстраивания оптимального соотношения сигнал/шум [81, 82].
4. Оптимизированная плоскость сбора информации в 3D-режиме обеспечивает наибольший анатомический охват при любой комбинации параметров: поля зрения, количества срезов и их толщины [52].
5. Не требуется запуск ЭКГ [52].
6. Технологии подвижного стола позволяют охватить при сканировании всю соответствующую анатомическую область или даже все тело [83].

Имеет ли метод CE MRA нижних конечностей недостатки? Безусловно. Основным недостатком является появление венозного усиления во время третьего сканирования даже при использовании нескольких инъекций [52, 84]. Однако этот недостаток, как мы покажем впоследствии, может с определенной пользой использоваться при проведении контрастно-усиленной МР-венографии [52, 85].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В качестве заключения к проведенному нами анализу хотелось бы еще раз остановиться на тех задачах, которые мы преследовали.

На начальном этапе, имея уже накопленный опыт в проведении КТ-венографии [86], мы обратились к нашим специалистам по МРТ лишь с одним вопросом: почему MRA не используется сегодня активно в России не только в диагностике патологии артериального русла, но и в диагностике венозных нарушений? Ведь отсутствие лучевой нагрузки на пациента во время исследования делает этот метод визуализации венозной системы гораздо более привлекательным. Не получив удовлетворительного ответа, мы обратились к литературным источникам. И каково же было наше удивление, когда обнаружилось, что в мире такие исследования сегодня не только активно проводятся, но и вызывают гораздо больший интерес, чем КТ-ангиография. С чем связано повышенное внимание к MRA? В первую очередь с неуклонным прогрессом научной мысли и техническим совершенствованием сканирующих систем (уже проходит клиническая апробация МРТ-сканеров с магнитным полем до 10 Тл) и ново-

го программного обеспечения. Сегодня рассматривается перспективность MRA центрального и периферического сосудистого русла на основе инновационных технологий. В первую очередь это относится к разработке новых методов постобработки изображения, которые значительно облегчают независимую друг от друга визуализацию артериальных и венозных структур от передачи изображения до автоматической количественной оценки морфологического повреждения сосудистых коллекторов различных структур (от коронарных артерий до сосудистой плантарной сети). Наиболее перспективны для использования в клинической практике следующие методы постобработки MRA-изображений: мультипланарное переформатирование (multiplanar reformatting, MPR); проекции максимальной интенсивности (maximum intensity projection, MIP); субволюмная максимальная интенсивность; поверхностный рендеринг (surface rendering, SR); объемный рендеринг (volume rendering, VR) (рис. 7B, 7C) и виртуальная внутрипросветная эндоскопия (virtual intraluminal endoscopy, VIE) (рис. 7D). Дальнейшая разработка этих методик позволит в 3D-режиме изображать артериальную и венозную систему в разном цвете и даже визуализировать внутрипросветные структуры, такие как венозные клапаны или атеросклеротические бляшки [62, 87–90]. Не вдаваясь в подробности, можно заключить, что в основе всех этих методов визуализации сосудистой системы лежит создание нового программного обеспечения считывания МРТ-сигналов, их постобработки и построения на этой основе качественно нового и даже цветного 3D-изображения.

Желание находиться со специалистами МРТ-диагностики в одном информационном поле, полностью понимать друг друга и общаться на одном языке заставило нас углубить свои познания в области физических явлений, происходящих при МРТ. Понимание в данном случае основ физики является столь же необходимым, как для хирурга знание анатомии.

Представленная вашему вниманию лекция посвящена общему анализу методов MRA и должна стать информационным базисом при дальнейшем анализе и оценке возможностей этого метода визуализации применительно к венозной системе. В последующих публикациях мы обсудим особенности МР- и КТ-венографии, попытаемся выработать определенные рекомендации по использованию этих методов в клинической практике.

Учитывая, что в отечественной литературе информация о возможностях использования как МРТ, так и КТ-исследований в изучении венозной патологии отсутствует или в лучшем случае носит характер краткого упоминания, полагаем, что данный материал актуален и вызовет определенный интерес со стороны различных специалистов.

Литература

1. De Valois J.C., van Schaik C.C., Verzijlbergen F. et al. Contrast venography: from gold standard to golden backup in clinically suspected deep vein thrombosis. *Eur J Radiol.* 1990;11:131–137. DOI: 10.1016/0720-048x(90)90162-5.
2. Ozbudak O., Erogullari I., Ogus C. et al. Doppler ultrasonography versus venography in the detection of deep vein thrombosis in patients with pulmonary embolism. *J Thromb Thrombolysis.* 2006;21:159–162. DOI: 10.1007/s11239-006-5207-3.
3. Gloviczki P., Comerota A.J., Dalsing M.C. et al. The care of patients with varicose veins and associated chronic venous diseases: Clinical Practice Guidelines of the Society for Vascular Surgery and the American Venous Forum. *J Vasc Surg.* 2011;53(5 Suppl):2S–48S. DOI: 10.1016/j.jvs.2011.01.079.
4. Wittens C., Davies A.H. Management of Chronic Venous Disease. *Clinical Practice Guidelines of European Society for Vascular Surgery (ESVS).* *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2015;49(6):678–737. DOI: 10.1016/j.ejvs.2015.09.024.

5. Mintz B.L., Araki C.T., Kritharis A., Hobson R.W. Venous Duplex Ultrasound of the Lower Extremity in Diagnosis of Deep Venous Thrombosis. In: Abu Rahma A.F., Bergan J.J., eds. *Noninvasive Vascular Diagnosis*. Springer, London; 2007:385–393. DOI: 10.1007/978-1-84628-450-2_35.
6. Righini M. Is it worth diagnosing and treating distal deep venous thrombosis? *J Thromb Haemost.* 2007;5(1):55–59. DOI: 10.1111/j.1538-7836.2007.02468.x.
7. Dalsing M., Eklof Bo. Management of chronic venous disorders. Book Chapter in *Handbook of Venous Disorders*. 2008. DOI: 10.1201/b13654-32.
8. Kanne J.P., Lalani T.A. Role of Computed Tomography and Magnetic Resonance Imaging for Deep Venous Thrombosis and Pulmonary Embolism. *Circulation.* 2004;109(12):15–21. DOI: 10.1161/01.cir.0000122871.86662.72.
9. Carpenter J.P., Holland G.A., Baum R.A. et al. Magnetic resonance venography for the detection of deep venous thrombosis: Comparison with contrast venography and duplex Doppler ultrasonography. *J Vasc Surg.* 1993;18(5):734–741. DOI: 10.1016/0741-5214(93)90325-g.
10. Moody A.R., Pollock J.G., O'Connor A.R., Bagnall M. Lower-limb deep venous thrombosis: direct MR imaging of the thrombus. *Radiology.* 1998;209(2):349–355. DOI: 10.1148/radiology.209.2.9807558.
11. Coche E.E., Hamoir X.L., Hammer F.D. et al. Using dual-detector helical CT angiography to detect deep venous thrombosis in patients with suspicion of pulmonary embolism: diagnostic value and additional findings. *AJR Am J Roentgenol.* 2001;176:1035–1039. DOI: 10.2214/ajr.176.4.1761035.
12. Blink E.J. *Basic MRI Physics. Application specialist MRI*. 2004. <https://www.mri-physics.net>.
13. Brown R.W., Cheng Yu.N., Haacke E.M. et al. *Magnetic Resonance Imaging, Physical Principles and Sequence Design*. 2nd ed. Wiley-Blackwell; 2014. DOI: 10.1002/9781118633953.
14. Idrees M. An overview on MRI physics and its clinical applications. *Int J Curr Pharm Clin Res.* 2014;4:185–193. (Electronic resource.) URL: <https://www.researchgate.net> (access date: 08.04.2020).
15. Currie S., Hoggard N., Craven I.J., Hadjivassiliou M. Understanding MRI: Basic MR physics for physicians. *Postgraduate Med J.* 2012;89:1050. DOI: 10.1136/postgradmedj-2012-131342.
16. Kangarlu A., Robitaille P.M. Biological effects and health implications in magnetic resonance imaging. *Concepts in magnetic resonance.* 2000;12:321–359. DOI: 10.1002/1099-0534(2000).
17. Anderson C.M., Edelman R.R., Turski P.A. *Clinical Magnetic Resonance Angiography*. New York: Raven Press; 1993. DOI: 10.1002/mrm.1910310519.
18. Westbrook C., Roth C., Talbot J. *MRI in Practice*. 4th ed. Oxford, UK: Blackwell Publishing; 2011. DOI: 10.2214/ajr.11.8252.
19. Obuchowski N.A., Gazelle G.S., eds. *Handbook for Clinical Trials of Imaging and Image-Guided Interventions*. Wiley-Blackwell; 2016. DOI: 10.1002/9781118849712.
20. Brawn M.A., Nishino T., Semelka R. *MRI: Basic Principles and Applications*. Medical Physics. 2004;31(1):170. DOI: 10.1118/1.1636163.
21. Kwong R.Y. *Cardiovascular Magnetic Resonance Imaging*. Springer nature Switzerland AG; 2008.
22. Nasif M. Cardiovascular magnetic resonance imaging. *Radiologia Brasileira.* 2008;41(1):18–18. DOI: 10.1590/s0100.39842008000100016.
23. Dale B.M., Brown M.F., Semelka R.C. *MRI Basic Principles and Applications*. Wiley-Blackwell; 2010. DOI: 10.1002/9781119013068.
24. Rink P.A. *Magnetic resonance in medicine (incl. CD-ROM)*. The basic textbook of the European Magnetic Resonance Forum, 4th completely revised edition. Blackwell, Berlin Vienna; 2001.
25. Schneider G., Prince M.R., Meaney J.F.M., Ho V.B., eds. *Magnetic Resonance Angiography. Techniques, Indications and Practical Applications*. Italia: Springer-Verlag; 2005.
26. Reichenboch J.R., Haacke E.M. *Gradient Echo Imaging. Book Chapter in Susceptibility Weighted Imaging in MRI*. Wiley-Blackwell; 2011. DOI: 10.1002/9780470905203.
27. Lenz G., Haacke E., Masaryk T., Laub G.A. Inplane vascular imaging: pulse sequence design and strategy. *J Radiology.* 1988;166(3):875–882. DOI: 10.1148/radiology.166.3.3340788.
28. Laub G.A., Kaiser W.A. MR angiography with gradient motion refocusing. *J Comput Assist Tomogr.* 1988;12:377–382. DOI: 10.1097/00004728-198805010-00002.
29. Backeus M., Schmitz B. Unenhanced MR Angiography. In: Schneider G., Martin Prince M.R., Meaney J.F.M., Ho V.B. *Magnetic Resonance Angiography*. Springer; 2005.
30. Keller P.J., Drayer B.P., Fram E.K., Williams K.D. MR angiography with two-dimensional acquisition and three-dimensional display. *Radiology.* 1989;173(2):527–532. DOI: 10.1148/radiology.173.2.2798885.
31. Parker D.L., Yuan C., Blatter D.D. MR angiography by multiple thin-slab 3D acquisitions. *J Magn Res Med.* 1991;17(2):434–451. DOI: 10.1002/mrm.1910170215.
32. Atkinson D., Brant-Zawadzki M., Gillan G. Improved MR angiography: Magnetization transfer suppression with variable flip angles excitation and increased resolution. *J Radiology.* 1994;190:890–894. DOI: 10.1148/radiology.190.3.8115646.
33. Axel L., Morton D. MR flow imaging by velocity-compensated/uncompensated difference images. *J. Comp Assist Tomogr.* 1987;11(1):31–34. DOI: 10.1097/00004728-198701000-00006.
34. Dumoulin C.L., Hart H.R. *Magnetic Resonance Angiography*. *Radiology.* 1986;161(3):717–720. DOI: 10.1148/radiology.161.3.3786721.
35. Dumoulin C.L., Souza S.P., Walker M.F., Wagle W. Three-dimensional phase contrast angiography. *J Magn Res Med.* 1989;9(1):139–149. DOI: 10.1002/mrm.1910090117.
36. Kaufman J.A., McCarter D., Geller S.C., Waltman A.C. Two-dimensional time-of-flight MR angiography of the lower extremities: artifacts and pitfalls. *AJR Am J Roentgenol.* 1998;171(1):129–135. DOI: 10.2214/ajr.171.1.9648776.
37. Plein S., Geenwood J., Ridgway J.P. *Cardiovascular MR Manual*. Springer International Publishing; 2015. DOI: 10.1007/978-3-319-20940-1.
38. Yucel E.K., Anderson C.M., Edelman R.R. et al. Magnetic resonance angiography. *Circulation.* 1999;100(22):2284–22301. DOI: 10.1161/01.cir.100.22.2284.
39. Koelmay M.J., Lijmer J.G., Stoker J. et al. Magnetic resonance angiography for the evaluation of lower extremity arterial disease. A meta-analysis. *JAMA.* 2001;285(10):1338–1345. DOI: 10.1001/jama.285.10.1338.
40. Nelemans P.J., Leiner T., de Vet H.C., van Engelsehoven J.M.A. Peripheral arterial disease: meta-analysis of the diagnostic performance of MR angiography. *Radiology.* 2000;217(1):105–114. DOI: 10.1148/radiology.217.1.r00oc11105.
41. Ho V.B., Foo T.K.F., Czum J.M. et al. Contrast-Enhanced Magnetic Resonance Angiography: Technical Considerations for Optimized Clinical Implementation. *Top Magn Reson Imaging.* 2001;12(4):283–299. DOI: 10.1097/00002142-200108000-00005.
42. Maki J.H., Knopp M.V., Prince M. Contrast-enhanced MR angiography. *Applied Radiology.* 2003;32(suppl):3–31. DOI: 10.1201/b14328-16.
43. Knopp M.V., von Tengg-Kobligh H., Floemer F.S., Schoenberg S.O. Contrast agents for MR: future directions. *JMRI.* 1999;10(3):314–316. DOI: 10.1002/(sici) 1522-2586(199909).
44. Reimer P., Bremer C., Allkemper T. et al. Myocardial perfusion and MR angiography of chest with SHU555C: results of placebo-controlled clinical phase I study. *Radiology.* 2004;231:474–481. DOI: 10.1148/radiol.2312021251.
45. Haacke E.M., Reichenbach L.R. *Susceptibility Weighted Imaging in MRI. Basic Concepts and Clinical Applications*. Wiley Blackwell. DOI: 10.1002/9780470905203.
46. Gibby W.A., Gibby K.A., Gibby W.A. Comparison of Gd DTPA-BMA (Omniscan) versus Gd HP-DO3A (ProHance) retention in human bone tissue by Inductively Coupled Plasma Atomic Emission Spectroscopy. *Invest Radiol.* 2004;39(3):138–142. DOI: 10.1097/01.rli.0000112789.57341.01.
47. Goyan M., Ruehm S.G., Debatin J.F. MR Angiography: the role of contrast agents. *Eur J Radiol.* 2000;34(3):247–256. DOI: 10.1016/s0720-048x(00)00203-5.
48. Hany T.F., Schmidt M., Hilfiker P.R. et al. Optimization of contrast dosage for gadolinium-enhanced 3D MRA of the pulmonary and renal arteries. *Magn Reson Imaging.* 1998;16(8):901–906. DOI: 10.1016/s0730-725x(98)00012-5.
49. De Haën C., Cabrini M., Akhnana L. et al. Gadobenate dimeglumine 0.5 M solution for injection (Multi-Hance): pharmaceutical formulation and physicochemical properties of a new magnetic resonance imaging contrast medium. *J Comput Assist Tomogr.* 1999;23:161–168. DOI: 10.1097/00004728-199911001-00021.
50. Cavagna F., Maggioni F., Castelli P. Gadolinium chelates with weak binding to serum proteins. A new class of high-efficiency, general purpose contrast agents for magnetic resonance imaging. *Invest Radiol.* 1997;32(2):780–796. DOI: 10.1097/00004424-199712000-00009.
51. Knopp M., Schoenberg S., Rehm C. et al. Assessment of Gadobenate Dimeglumine (Gd-BOPTA) for MR Angiography: Phase I Studies. *Invest Radiol.* 2002;37(12):706–715. DOI: 10.1097/00004424-200212000-00011.
52. Völk M., Strotzer M., Lenhart M. et al. Renal time-resolved MR angiography: quantitative comparison of gadobenate dimeglumine and gadopentetate dimeglumine with different doses. *Radiology.* 2001;220(2):484–488. DOI: 10.1148/radiology.220.2.r01au38484.
53. Wyttenbach R., Gianella S., Alerci M. et al. Prospective Blinded Evaluation of Gd-DOTA-versus Gd-BOPTA-enhanced Peripheral MR Angiography, as Compared with Digital Subtraction Angiography. *Radiology.* 2003;227(1):261–269. DOI: 10.1148/radiol.2271011989.
54. Herborn C.U., Goyan M., Lauenstein T.C. Comprehensive time-resolved MRI of peripheral vascular malformations. *Am J Roentgenol.* 2003;181(3):729–735. DOI: 10.2214/ajr.181.3.1810729.
55. Perreault P., Edelman M.A., Baum R.A. et al. MR angiography with gadofosveset trisodium for peripheral vascular disease: phase II trial. *J Radiology.* 2003;229(3):811–820. DOI: 10.1148/radiol.2293021180.
56. Caravan P., Cloutier N.J., Greenfield M.T. The interaction of MS-325 with human serum albumin and its effect on proton relaxation rates. *J Am Chem Soc.* 2002;124(12):3152–3162. DOI: 10.1021/ja017168k.
57. Stuber M., Botnar R.M., Dianas P.G. Contrast agent-enhanced, free-breathing, three-dimensional coronary magnetic resonance angiography. *J Magn Reson Imaging.* 1999;10:790–799. DOI: 10.1002/(sici) 1522-2586(199911).
58. Kraitchman D.L., Chin B.B., Heldman A.W. et al. MRI detection of myocardial perfusion defects due to coronary artery stenosis with MS-325. *J Magn Reson Imaging.* 2002;15(2):149–158. DOI: 10.1002/jmri.10051.
59. Meaney James F.M. MR Angiography of Peripheral Arteries: Lower Extremities. In: Schneider G., Prince M.R., Meaney J.F.M., Ho V.B. *Magnetic Resonance Angiography. Techniques, Indications and Practical Applications*. Springer; 2005. DOI: 10.1007/88-470-0352-0_16.
60. Goyan M. Whole Body 3D MR Angiography. In: Schneider G., Prince M.R., Meaney J.F.M., Ho V.B. *Magnetic Resonance Angiography. Techniques, Indications and Practical Applications*. Springer; 2005:301–308. DOI: 10.1007/88-470-0352-0_18.
61. Desai M.Y., Stuber M. MR Angiography of the Coronary Arteries. In: Schneider G., Prince M.R., Meaney J.F.M., Ho V.B. *Magnetic Resonance Angiography. Techniques, Indications and Practical Applications*. Springer; 2005. DOI: 10.1007/88-470-0352-0_10.
62. Hernández-Hoyos M., Anwender A., Orkisz M. A deformable vessel model with single point initialization for segmentation, quantification and visualization of blood vessels in 3D MRA. In: *MICCAI 2000 Medical Image Computing and Computer-Assisted Intervention (Lecture Notes in Computer Sci-64 Magnetic Resonance Angiography)*. Delp S.L., Digiioia A.M., Jaramaz B., eds. Berlin: Springer-Verlag. 2000. DOI: 10.1007/978-3-540-40899-4_76.

63. Douek P.C., Hernández-Hoyos M., Orkisz M. Image Processing in Contrast-Enhanced MR Angiography. In: Schneider G., Prince M.R., Meaney J.F.M., Ho V.B. *Magnetic Resonance Angiography. Techniques, Indications and Practical Applications*. Springer; 2005. DOI: 10.1007/88-470-0352-0_4.
64. Paetsch I., Huber M., Bornstedt A. Improved 3D free-breathing coronary MRA using gadocoletic acid (B-22956) for intravascular contrast enhancement. *J Magn Reson Imaging*. 2004;20:288–293. DOI: 10.1002/jmri.20099.
65. La Noce A., Stoelben S., Scheffler K. B22956/1, a new intravascular contrast agent for MRI: first administration to humans—preliminary results. *Acad Radiol*. 2002;9(Suppl):404–406. DOI: 10.1016/s1076-6332(03)80245-3.
66. Reimer P., Bremer C., Allkemper T., Engelhardt M. Myocardial perfusion and MR angiography of chest with SH U 555 C: results of placebo-controlled clinical phase I study. *Radiology*. 2004;231(2):474–481. DOI: 10.1148/radiol.2312021251.
67. Weishaupt D., Ruhm S., Binkert C. Equilibrium-phase MR angiography of the aortiliac and renal arteries using a blood pool contrast agent. *Am J Roentgenol*. 2000;175:189–195. DOI: 10.2214/ajr.175.1.1750189.
68. Taylor A., Panting J., Keegan J. Safety and preliminary findings with the intravascular contrast agent NC100150 injection for MR coronary angiography. *J Magn Reson Imaging*. 1999;9:220–227. DOI: 10.1002/(sici)1522-2586(199902).
69. Bachmann R., Conrad R., Krefl B. Evaluation of a new ultrasmall superparamagnetic iron oxide contrast agent Clariscan, (NC100150) for MRI of renal perfusion: experimental study in an animal model. *J Magn Reson Imaging*. 2002;16:190–195. DOI: 10.1002/jmri.10149.
70. Reimer P., Allkemper T., Matuszewski L. Contrast-enhanced 3D-MRA of the upper abdomen with a bolus-injectable SPIO (SH U 555 A). *J Magn Reson*. 1999;10:65–71. DOI: 10.1002/(sici)1522-2586(199907).
71. Mayo-Smith W., Saini S., Slater G. et al. MR contrast material for vascular enhancement: value of superparamagnetic iron oxide. *Am J Roentgenol*. 1996;166:73–77. DOI: 10.2214/ajr.166.1.8571910.
72. Hohenschuh E., Watson A. Theory and mechanisms of contrast-enhancing agents. Higgins C., Hricak H., Helms C., eds. *Magnetic Resonance Imaging of the Body*. Philadelphia, Pa: Lippincott-Raven. 1997:1439–1464.
73. Hany T.F., McKinnon G.C., Leung D.A. et al. Optimization of contrast timing for breath-hold three-dimensional MR angiography. *J Magn Reson Imaging*. 1997;7(3):551–556. DOI: 10.1002/jmri.1880070316.
74. Marks B., Mitchell D.G., Simelaro J.P. Breath-holding in healthy and pulmonary-compromised populations: Effects of hyperventilation and oxygen inspiration. *J Magn Reson Imaging*. 1997;7(3):595–597. DOI: 10.1002/jmri.1880070323.
75. Foo T.K., Saranathan M., Prince M.R. Automated detection of bolus arrival and initiation of data acquisition in fast, three-dimensional, gadolinium-enhanced MR angiography. *Radiology*. 1997;203(1):275–280. DOI: 10.1148/radiology.203.1.9122407.
76. Lee V.S., Martin D.J., Krinsky G.A. Gadolinium-enhanced MR angiography: Artifacts and pitfalls. *AJR Am J Roentgenol*. 2000;175:197–205. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov>.
77. Earls J.P., Rofsky N.M., DeCorato D.R. et al. Breath-hold single dose Gd-enhanced three-dimensional MR aortography: usefulness of a timing examination and MR power injector. *Radiology*. 1996;201(3):705–710. DOI: 10.1148/radiology.201.3.8939219.
78. Kim J.K., Farb R.I., Wright G.A. Test bolus examination in the carotid artery at dynamic gadolinium-enhanced MR angiography. *Radiology*. 1998;206(1):283–289. DOI: 10.1148/radiology.206.1.9423685.
79. Ho V.B., Foo T.K. Optimization of gadolinium-enhanced magnetic resonance angiography using an automated bolus detection algorithm (MR Smart-Prep). Original investigation. *Invest Radiol*. 1998;33(9):515–523. DOI: 10.1097/00004424-199809000-00006.
80. Riederer S.J., Bernstein M.A., Breen J.F. Three-dimensional contrast-enhanced MR angiography with real-time fluoroscopic triggering: design specifications and technical reliability in 330 patient studies. *Radiology*. 2000;215:584–593. DOI: 10.1148/radiology.215.2.r00ma21584.
81. Prince M.R. Gadolinium-enhanced MR aortography. *Radiology*. 1994;191(1):155–164. DOI: 10.1148/radiology.191.1.8134563.
82. Prince M.R., Narasimham D.L., Stanley J.C. et al. Breath-hold gadolinium-enhanced MR angiography of the abdominal aorta and its major branches. *Radiology*. 1995;197(3):785–671. DOI: 10.1148/radiology.197.3.7480757.
83. Meaney F.M., Ridgway J.P., Chakraverty S. Stepping-Table Gadolinium-enhanced Digital Subtraction MR Angiography of the Aorta and lower extremity Arteries: Preliminary Experience. *Radiology*. 1999;211(1):59–67. DOI: 10.1148/radiology.211.1.r99ap1859.
84. Ho K.Y., de Haan M.W., Kessels A.G. et al. Peripheral vascular tree stenoses: detection with subtracted and nonsubtracted MR angiography. *Radiology*. 1998;206:673–681. DOI: 10.1148/radiology.206.3.9494485.
85. Ruehm Stefan G. MR Venography. In: Schneider G., Prince M.R., Meaney J.F.M., Ho V.B. *Magnetic Resonance Angiography. Techniques, Indications and Practical Applications*. Springer; 2005.
86. Санников А.Б., Емельяненко В.М., Рачков М.А. Особенности строения внутримышечных вен голени в норме и при хронических заболеваниях по данным мультиспиральной компьютерной флебографии. *Флебография*. 2018;12(4):292–299. [Sannikov A.B., Emelianenko V.M., Rachcov M.A. The specific anatomical features of the structure of the calf intramuscular veins in the healthy subjects and in the patients presenting with chronic venous disease: the data obtained by multi-spiral computed phlebography. *Flebologiya*. 2018;12(4):292–299 (in Russ.)]. DOI: 10.17116/flebo201812041292.
87. Calhoun P.S., Kuszyk B.S., Heath D.G. et al. Three-dimensional volume rendering of spiral CT data: theory and method. *Radiographics*. 1999;19:745–764. DOI: 10.1148/radiographics.19.3.g99ma14745.
88. Hu X., Alperin N., Levin D.N. Visualization of MR angiographic data with segmentation and volume-rendering techniques. *J Magn Reson Imaging*. 1991;1(5):539–546. DOI: 10.1002/jmri.1880010506.
89. Kubassova O. Automatic segmentation of the blood vessels from dynamic MRI Datasets. *Medical Image Comput Comput Assist*. 2007;10(Pt1):593–600. DOI: 10.1007/978-3-540-75757-3_72.
90. Moeller T.B., Reif E. *Pocket Atlas of Sectional Anatomy Computed Tomography and Magnetic Resonance Imaging*. Vol. 1, Vol. 2. Stuttgart. Thieme; 2014.

Хирургическое лечение пациентки с гигантской нейрофибромой промежности

К.м.н. С.А. Быстров, Е.В. Шестаков, А.И. Безбородов, О.Е. Лисин, А.В. Арустамян,
к.м.н. Е.В. Семенова, к.м.н. С.В. Поletaева, д.м.н. С.Е. Каторкин

ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России, Самара

РЕЗЮМЕ

Представлено описание успешного хирургического лечения пациентки с нейрофиброматозом I типа и гигантской нейрофибромой промежности, затрудняющей передвижение и мешающей проводить гигиенические процедуры. Опухолевидное образование размером 60×30 см распространялось на правую ягодичную и перианальную области, область правой большой половой губы и на заднюю поверхность правого бедра, значительно ухудшая качество жизни пациентки. Выбор хирургической тактики лечения определялся громадными размерами опухоли. Интраоперационно особое внимание было уделено перианальной зоне и зоне промежности, где для закрытия дефекта использовалась пластика местными тканями. При удалении патологических тканей необходимо было избежать повреждения волокон сфинктера и тем самым предотвратить развитие анальной инконтиненции. Интраоперационно выполнялось переливание компонентов крови (свежезамороженная плазма, эритроцитарная взвесь). Кровопотеря составила 300 мл. В раннем послеоперационном периоде (через 2 мес. после операции) отмечено удовлетворительное состояние послеоперационных рубцов, значительное улучшение качества жизни. Заживление ран первичным натяжением. Функция анального сфинктера не нарушена. Гигиенические процедуры пациентка выполняет без затруднений.

Ключевые слова: болезнь Реклингхаузена, периферический нейрофиброматоз, факоматоз, миксоидная нейрофиброма, хирургическое лечение.

Для цитирования: Быстров С.А., Шестаков Е.В., Безбородов А.И. и др. Хирургическое лечение пациентки с гигантской нейрофибромой промежности. РМЖ. 2020;13:45–47.

ABSTRACT

Surgical treatment of a patient with giant perineal neurofibroma

S.A. Bystrov, E.V. Shestakov, A.I. Bezborodov, O.E. Lisin, A.V. Arustamyan, E.V. Semenaya, S.V. Poletaeva, S.E. Katorkin

Samara State Medical University, Samara

The article describes the successful surgical treatment of a patient with neurofibromatosis type I and giant perineal neurofibroma, which hinder movements and interfere with hygiene procedures. The 60×30 cm tumor spread to the right gluteal and perianal areas, the right labia majora area, and the posterior surface of the right thigh, significantly deteriorating the patient's life quality. The choice of surgical treatment tactics was determined by the huge tumor size. Intraoperatively, special attention was paid to perianal and perineal areas, where local flaps grafting was used to hide the defect. When removing abnormal tissues, it was necessary to avoid damage to the sphincter muscle fibers and thereby prevent the development of fecal incontinence. Blood components (fresh frozen plasma, red blood cell suspension) were transfused intraoperatively. Blood loss was 300 ml. In the early postoperative period (2 months after the operation), a satisfactory condition of postoperative scars and a significant improvement in the life quality were noted. Healing by primary intention. Anal sphincter function is not impaired. The patient performs hygiene procedures without any difficulties.

Keywords: von Recklinghausen's disease, peripheral neurofibromatosis, phacomatosis, myxoid neurofibroma, surgical treatment.

For citation: Bystrov S.A., Shestakov E.V., Bezborodov A.I. et al. Surgical treatment of a patient with giant perineal neurofibroma. RMJ. 2020;13:45–47.

ВВЕДЕНИЕ

Нейрофиброматоз I типа (болезнь Реклингхаузена) — это наследственное заболевание из группы факоматозов, обусловленное мутацией гена *NF1* в 17q хромосоме, являющегося супрессором опухолевого роста [1]. У данного заболевания аутосомно-доминантный тип наследования с пенетрантностью около 100%. В организме человека ген *NF1* в 17q хромосоме отвечает за синтез белков, подавляющих опухолевый рост клеток. В случае мутации в гене *NF1* происходит нарушение баланса роста клеток в сторону пролиферации [2]. Таким образом, подавление опухолевых клеток не происходит, и опухоли разрастаются

до огромных размеров. Опухоли данного типа преимущественно доброкачественные, однако ввиду высокой частоты новых мутаций в 3–15% случаев могут озлокачествляться [3].

Нейрофиброматоз I типа впервые описан в 1882 г. немецким врачом F. von Recklinghausen. В настоящее время заболевание известно как болезнь Реклингхаузена (von Recklinghausen's disease, von Recklinghausen neurofibromatosis) и имеет международный официальный генетический символ — *NF1* [4]. Это наиболее часто встречающееся моногенное наследственное заболевание (частота встречаемости в популяции — 1 на 3000 населения). В 1990–1995 гг. была определена генетическая природа дан-

ного заболевания, а также выделена мутация на хромосоме 17q11.2. У больных нейрофиброматозом I типа описано свыше 500 различных мутаций в гене на хромосоме 17q [5].

Клиническим проявлением данного заболевания являются множественные нейрофибромы, образующиеся по ходу периферических нервов в виде болезненных округлых узелков в толще кожи, которые значительно различаются по размерам и локализации. Первые видимые проявления нейрофиброматоза выявляются в препубертатном и пубертатном периоде. До 30-летнего возраста у 94% пациентов с нейрофиброматозом I типа отмечается интенсивный рост нейрофибром, что заставляет обратиться к врачу. В дальнейшем происходит стабилизация опухолевого процесса. Клиническая картина представлена опухолевидными разрастаниями округлой формы разных размеров: от мелких образований по типу просяного зерна до крупных узлов, достигающих 5–7 см и более. Однако встречаются и гигантские разрастания, нарушающие функции соседних органов и резко снижающие качество жизни пациентов. Нередко возникает гипертрофия пораженных участков тела (слоновость). При пальпации опухолевидное образование преимущественно безболезненное, не смещаемое продольно, а при смещении в поперечном направлении вместе с нервным стволом могут возникать сильные боли в области иннервации того или иного нервного ствола или корешка [6].

Клиническая диагностика данного заболевания основана на выявлении диагностических критериев нейрофиброматоза, определенных Национальным институтом здоровья США (1987) и Международным комитетом экспертов по нейрофиброматозу. Диагноз «нейрофиброматоз» может быть поставлен при наличии у пациента по крайней мере двух из перечисленных признаков:

- 2 или более нейрофибромы любого типа или 1 плексиформная нейрофиброма;
- глиома зрительного нерва;
- множественные мелкие пигментные пятна по типу веснушек в крупных кожных складках (подмышечных или паховых);
- 2 или более пигментированных гамартом на радужной оболочке (узелки Лиша);
- костные аномалии в виде истонченного кортикального слоя трубчатых костей;
- диагноз «нейрофиброматоз I типа» у родственников первой степени родства, установленный по вышеуказанным критериям;
- не менее 5 пятен цвета кофе с молоком диаметром более 5 мм у детей препубертатного возраста и не менее 6 таких пятен диаметром более 15 мм в постпубертатном периоде.

В настоящее время не существует патогенетической терапии нейрофиброматоза I типа. Основная медицинская специализированная помощь заключается в симптоматическом лечении: при выраженном болевом синдроме применяют нестероидные противовоспалительные средства, неопиоидные и опиоидные анальгетики, трициклические антидепрессанты, а при неэффективности консервативного лечения прибегают к хирургическим методам [7]. Лечение крупных новообразований при данной патологии возможно только хирургическим путем. При малигнизации образования (от 3% до 20% случаев) прибегают к лучевой и химиотерапии [8]. Продолжительность жизни у пациентов с нейрофиброматозом I типа меньше примерно на 15% по сравнению со средней в популяции.

Представляем клиническое наблюдение успешного хирургического лечения гигантского новообразования промежности при нейрофиброматозе I типа.

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

Пациентка Г., 67 лет, обратилась в марте 2019 г. к хирургу в специализированный консультативно-диагностический центр Клиник ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России с жалобами на наличие гигантского образования в области промежности, затрудняющего передвижение и мешающего проводить гигиенические процедуры после акта дефекации и мочеиспускания (рис. 1). Из анамнеза известно, что диагноз «нейрофиброматоз I типа с типичными клиническими проявлениями» был установлен в юношеском возрасте. За последний год пациентка отметила резкое увеличение новообразования в области промежности, которое достигло гигантских размеров и стало ограничивать передвижение. Пациентка консультирована онкологом. Выполнена биопсия образования — злокачественный характер процесса был исключен, после чего было рекомендовано оперативное лечение в хирургическом стационаре. 04.04.2019 пациентка была госпитализирована в хирургическое отделение клиники госпитальной хирургии СамГМУ в плановом порядке.

При осмотре отмечалось объемное образование, исходящее из мягких тканей промежности с распространением ножки опухоли на правую ягодичную и перианальную области, область правой большой половой губы и на заднюю поверхность правого бедра, размером 60×30 см. Кожный покров над образованием гиперпигментирован. При пальпации опухоль безболезненная, плотно-эластической консистенции. При попытке смещения отмечалась болезненность. По всей поверхности тела имелись множественные пигментные пятна цвета кофе с молоком и нейрофибромы размерами от 2 см до 8 см.

По данным ультразвукового исследования, структура новообразования промежности неоднородная, солидная, с небольшими анэхогенными включениями, эхо-



Рис. 1. Вид гигантской нейрофибромы промежности

генность смешанная. В структуре по данным цветного доплеровского картирования определяются множественные кровоснабжающие сосуды.

08.04.2019 пациентке проведено оперативное лечение. Под эндотрахеальным наркозом выполнено иссечение новообразования с прошиванием, перевязкой и коагуляцией питающих сосудов. Ножка опухоли поэтапно порционно пережата зажимами, отсечена, перевязана (рис. 2). Гигантская нейрофиброма удалена. С большими техническими трудностями произведена кожная пластика раневого дефекта промежности и ягодичной области местными тканями. Особое внимание было уделено ушиванию раны в перианальной области, чтобы избежать нарушения функции анального сфинктера. Интраоперационно проводилась гемотрансфузия свежезамороженной плазмы в объеме 900 мл и эритроцитарной взвеси в объеме 273 мл. Кровопотеря во время операции составила 300 мл.

В послеоперационном периоде проводилась инфузионная и антибактериальная терапия, вводились препараты альбумина. Пациентка выписана из стационара на 17-е сутки после оперативного лечения. Раны зажили первичным натяжением. В раннем послеоперационном периоде (через 2 мес. после операции) отмечается удовлетворительное состояние послеоперационных рубцов, значительное улучшение качества жизни. Функция анального сфинктера не нарушена. Гигиенические процедуры пациентка выполняет без затруднений (рис. 3).

Удаленный препарат был отправлен на гистологическое исследование. Макроскопически опухоль была размером 60×30×20 см, плотно-эластичной консистенции с кожистой поверхностью. На разрезе ткань опухоли серо-розовая, с желтоватыми включениями по типу желе.

Микроскопически новообразование представлено веретеновидными клетками типа фибробластов с вытянутыми гиперхромными полиморфными ядрами с низкой митотической активностью, коллагеновыми волокнами с явлениями дисконформации, ксантомными клетками. Также отмечались очаговая лимфоцитарная инфильтрация, межклеточный отек, участки миксоматоза, мелкие сосуды капиллярного и синусоидного типа.

Для уточнения гистогенеза и степени митотической активности препараты и парафиновые блоки были отправлены в Самарский областной клинический онкологический диспансер для проведения иммуногистохимического исследования. Результат: ядерная экспрессия S100, фокальная цитоплазматическая экспрессия десмина. Отсутствие экспрессии CD34 и CD31 (внутренний контроль — сосуды), миогенина, гладкомышечного актина, цитокератина, рецепторов к эстрогену и прогестерону, индекс пролиферативной активности Ki67 менее 5%. Заключение: миксоидная нейрофиброма.

Обсуждение

Нейрофиброматоз I типа на данный момент не имеет патогенетического лечения. В настоящее время лечение пациентов с данной патологией основывается на симптоматической терапии. Однако в запущенных случаях, когда опухолевидные образования серьезно нарушают нормальный образ жизни пациентов, приходится прибегать к хирургическому лечению. В литературе известны успешные случаи хирургического лечения нейрофибром различной локализации [9, 10].



Рис. 2. Этап операции: ножка образования поэтапно пережата зажимами, пересечена, перевязана



Рис. 3. Внешний вид пациентки через 2 мес. после оперативного лечения

Заключение

Представленное клиническое наблюдение демонстрирует возможности хирургического лечения гигантских нейрофибром промежности. Оперативное лечение позволяет значительно улучшить качество жизни пациентов с данной патологией.

Литература

- Garcia-Orti L., Cristóbal I., Cirauqui C. Integration of SNP and mRNA Arrays with MicroRNA Profiling Reveals That MiR-370 Is Upregulated and Targets NF1 in Acute Myeloid Leukemia. PLoS One. 2012;7(10):e47717. DOI: 10.1371/journal.pone.0047717.
- Sabbagh A., Pasmant E., Laurendeau I. et al. Unravelling the genetic basis of variable clinical expression in neurofibromatosis 1. Hum Mol Gen. 2009;18(18):2768–2778. DOI: 10.1093/hmg/ddp212.
- Stark M. MiR-514a regulates the tumor suppressor NF1 and modulates BRAFi sensitivity in melanoma. Oncotarget. 2015;6(19):177753–17763.
- Шнайдер Н.А. Нейрофиброматоз I-го типа: этиопатогенез, клиника, диагностика. Международный неврологический журнал. 2007;5:162–168. [Shnyder N.A. Neurofibromatosis type 1: ethiopathogenesis, clinical symptoms, diagnostics, prognosis. Mezhdunarodniy neurologicheskii zhurnal. 2007;5:162–168 (in Russ.).]

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

Правила оформления статей, представляемых к публикации в РМЖ

Журнал «РМЖ» принимает к печати оригинальные статьи и обзоры по всем направлениям клинической медицины, которые ранее не были опубликованы либо приняты для публикации в других печатных и/или электронных изданиях. Все материалы, поступившие в редакцию и соответствующие требованиям настоящих правил, подвергаются рецензированию. Статьи, одобренные рецензентами и редколлекгией, печатаются на безвозмездной основе для авторов. На коммерческой основе в журнале помещаются информационные и/или рекламные материалы отечественных и зарубежных рекламодателей.

Последовательность оформления статьи следующая: титульный лист, резюме, текст, библиографический список, таблицы, иллюстрации, подписи к иллюстрациям.

Титульный лист должен содержать:

1. Название статьи. В названии не допускается использование сокращений, аббревиатур, а также торговых (коммерческих) названий препаратов и медицинского аппарата.
2. Фамилии и инициалы авторов, их ученая степень, звание и основная должность.
3. Полное название учреждения и отдела (кафедры, лаборатории), в котором выполнялась работа, а также полный почтовый адрес учреждения.
4. Фамилия, имя, отчество и полная контактная информация автора, ответственного за связь с редакцией.

Далее информация, описанная в п. 1–4, дублируется на английском языке. В английских названиях учреждений не следует указывать их полный государственный статус, опустив термины: федеральное учреждение, государственное, бюджетное, образовательное, лечебное, профилактическое, коммерческое и пр.).

5. Источники финансирования в форме предоставления грантов, оборудования, лекарственных препаратов или всего перечисленного, а также сообщение о возможном конфликте интересов.

Резюме должно содержать не менее 250 слов для оригинальных статей и не менее 150 слов для обзоров и быть структурированным, т. е. повторять заголовки рубрик статьи: цель, методы, результаты, заключение.

Резюме к обзору литературы не структурируется.

Ниже помещаются ключевые слова (около 10), способствующие индексированию статьи в информационно-поисковых системах. Акцент должен быть сделан на новые и важные аспекты исследования или наблюдений.

Резюме и ключевые слова полностью дублируются на английском языке. Переводу следует уделять особое внимание, поскольку именно по нему у зарубежных коллег создается общее мнение об уровне работы. Рекомендуется пользоваться услугами профессиональных переводчиков.

Текстовая часть статьи должна быть максимально простой и ясной, без длинных исторических введений, необоснованных повторов, неологизмов и научного жаргона. Для обозначения лекарственных средств нужно использовать международные непатентованные наименования; уточнить наименование лекарства можно на сайте <http://grls.rosminzdrav.ru/grls.aspx>. При изложении материала рекомендуется придерживаться следующей схемы: а) введение и цель; б) материал и методы исследования; в) результаты; г) обсуждение; д) выводы/заключение; ж) литература. Для более четкой подачи информации в больших по объему статьях необходимо ввести разделы и подзаголовки внутри каждого раздела.

Все части рукописи должны быть напечатаны через 1,5 интервала, шрифт — Times New Roman, размер шрифта — 12, объем оригинальной статьи — до 10 страниц, обзора литературы — до 15 страниц (до 24 000 знаков).

Список литературы необходимо размещать в конце текстовой части рукописи и оформлять согласно стилю Vancouver (NLM). Источники в списке литературы необходимо указывать строго в порядке цитирования и нумеровать в точном соответствии с их нумерацией в тексте статьи. Ссылку в тексте рукописи, таблиц и рисунках на литературный источник приводят в виде номера в квадратных скобках (например, [5]). Русскоязычные источники должны приводиться не только на языке оригинала (русском), но и в переводе на английский язык. Англоязычные источники публикуются на языке оригинала.

Пример оформления ссылки на статью в журнале:

Иностранный:

Taghavi S.A., Bazarganipour F., Allan H. et al. Pelvic floor dysfunction and polycystic ovary syndrome. *Hum Fertil.* 2017;20(4):262–267.

Русскоязычный:

Шкурников М.Ю., Нечаев И.Н., Хаустова Н.А. и др. Экспрессионный профиль воспалительной формы рака молочной железы. Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 2013;155(5):619–625. [Shkurnikov M.Y., Nechaev I.N., Khaustova N.A. et al. Expression profile of inflammatory breast cancer. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine.* 2013;155(5):619–625 (in Russ.).]

За правильность представленных библиографических данных автор несет ответственность.

В список литературы следует включать статьи, преимущественно опубликованные в последние 5–10 лет в реферируемых журналах, а также монографии и патенты. Рекомендуется избегать цитирования авторефератов диссертаций, методических руководств, работ из сборников трудов и тезисов конференций.

Если статья написана коллективом авторов (более 4 человек), то следует помещать в списке литературы фамилии первых трех авторов, а далее ставить «и др.» (et al.). Если авторов 4 и менее, то перечисляют все фамилии.

Ссылку на книгу следует оформлять следующим образом: имя автора (имена авторов), название работы, место издания, издательство, год издания.

Иностранный:

Ringsven M.K., Bond D. *Gerontology and leadership skills for nurses.* 2nd ed. Albany (NY): Delmar Publishers; 1996.

Русскоязычный:

Гиляревский С.Р. Миокардиты: современные подходы к диагностике и лечению. М.: Медиа Сфера; 2008. [Gilyarevsky S.R. Myocarditis: modern approaches to diagnosis and treatment. M.: Media Sphere; 2008 (in Russ.).]

Электронные публикации, которым международной организацией International DOI Foundation (<http://www.doi.org>) присвоен цифровой идентификатор объекта (Digital Object Identifier, или DOI), описываются аналогично печатным изданиям, с указанием DOI без точки после него. В этом случае URL не приводится, поскольку DOI позволяет однозначно идентифицировать объект в базах данных, в отличие от сетевого адреса, который может измениться.

Если такого цифрового идентификатора нет, то следует указывать обозначение материалов для электронных ресурсов (Электронный ресурс).

Электронный адрес и дату обращения к документу в сети Интернет приводят всегда.

Голубов К.Э., Смирнова А.Ф., Котлубей Г.В. Диагностика и лечение больных с аденовирусным кератоконъюнктивитом. (Электронный ресурс). URL: <https://eyepress.ru/article.aspx?20833> (дата обращения: 20.12.2018). [Golubov K.E., Smirnova A.F., Kotlubey G.V. Diagnosis and treatment of patients with adenoviral keratoconjunctivitis. (Electronic resource). URL: <https://eyepress.ru/article.aspx?20833> (access date: 12.20.2018) (in Russ.).]

Таблицы должны быть наглядными, компактными и содержать статистически обработанные материалы. Для создания таблиц следует использовать стандартные средства MS Word или Excel. Каждую таблицу нужно набирать через 1,5 интервала на отдельной странице и нумеровать последовательно в порядке первого ее упоминания в тексте. Каждая таблица должна иметь короткое название, а каждый столбец в ней — короткий заголовок (можно использовать аббревиатуры, расшифрованные в сносках). Все разъяснения следует помещать в примечаниях (сносках), а не в названии таблицы. Указать, какие статистические параметры использовались для представления вариабельности данных, например, стандартное отклонение или средняя ошибка средней арифметической. В качестве рекомендуемой альтернативы таблицам с большим числом данных следует применять графики. Название таблицы и приведенные сноски должны быть достаточны для понимания представленной в таблице информации без чтения текста статьи.

Рисунки должны быть представлены и в тексте, и самостоятельными файлами и удовлетворять следующим требованиям: расширение файла *.tif, *.jpg, *.png, *.gif; разрешение — не менее 300 dpi (пиксели на дюйм); рисунок должен быть обрезан по краям изображения; ширина рисунка — от 70 до 140 мм, высота — не более 200 мм.

Диаграммы и графики должны быть редактируемыми, черно-белыми или цветными. В гистограммах допустимо чередовать сплошную заливку и узор (штриховка, ромбики и т. п.), в графиках — использовать хорошо различимые маркеры и пунктиры. Все цифровые данные и подписи должны быть хорошо различимыми. Каждый рисунок следует сопровождать краткой подписью, которая вместе с приведенными на рисунке обозначениями должна быть достаточной для того, чтобы понять представленную на рисунке информацию без чтения текста статьи.

Автор должен сохранить копии всех материалов и документов, представленных в редакцию.

Статьи, оформленные не по правилам, не рассматриваются.

Материалы для публикации в электронном виде следует направлять на адрес: postmaster@doctormedia.ru

Актиферт®

zaberemenet.com

- **Актиферт-Гино:** единственная в России комбинация мио-инозитола и d-хиро-инозитола в соотношении 40:1, которая рекомендована как наиболее эффективная для восстановления овуляции при СПКЯ и нормализации свободного тестостерона, прогестерона, эстрогена и соотношения ЛГ/ФСГ¹
- **Актиферт-Андро:** первое в России сочетание мио-инозитола, N-ацетилцистеина, селена, цинка, карнитина, фолиевой кислоты и витамина E для улучшения мужской фертильности. Применяется при астено-, олиго- и тератозооспермии²
- **Актиферт-Гель:** уникальный гель с мио-инозитолом для улучшения качества цервикальной слизи и коэффициента разжижения спермы во влагалище для повышения подвижности сперматозоидов³

1. The 40:1 myo-inositol/D-chiro-inositol plasma ratio is able to restore ovulation in PCOS patients: comparison with other ratios Eur Rev Med Pharmacol Sci. 2019 Jun;23(12):5512-5521.
2. Effect of Myoinositol and Antioxidants on Sperm Quality in Men with Metabolic Syndrome. Int J Endocrinol. 2016;2016:1674950.
3. Treating Woman with Myo-Inositol Vaginal Suppositories Improves Partner's Sperm Motility and Fertility. Int J Endocrinol. 2016; 2016: 7621942.

УЛУЧШАЕТ ФЕРТИЛЬНОСТЬ У ЖЕНЩИН И МУЖЧИН



Всегда в наличии на
apteka.ru

БАД. НЕ ЯВЛЯЕТСЯ ЛЕКАРСТВОМ

На правах рекламы

*В Новый год
возьмите самое лучшее.*

Ваш

www.rmj.ru



Реклама

Сохраняйте надежду, любовь и счастье
в закладке «Жизнь» после регистрации
в наступающем 2021 году!