

АКТУАЛЬНЫЕ ТЕМЫ:

Неуродинамическая
диагностика
дисфункции нижних
мочевых путей

Инциденталомы
яичка. Диагностика,
тактика ведения

PRP-терапия в лечении
васкулогенной ЭД
и болезни Peyroni

ТЕМА НОМЕРА:



**РАНШАКОВ А.С.:
ФИМОЗ У ДЕТЕЙ**

ПОРТАТИВНЫЙ УРОФЛОУМЕТР «ФЛОУСЕЛФИ»

- › Портативный урофлоуметр для использования в амбулаторных и домашних условиях
- › Возможность суточного мониторинга нарушений мочеиспускания
- › Автоматическое построение дневника мочеиспускания
- › Возможность использования в режиме взвешивания



40 000 руб.



Ёмкость для сбора мочи

*не входит в комплект

Урофлоуметр

Описание

- Соответствует лабораторному оборудованию
- Результат – моментально
- В памяти прибора можно хранить 50 урофлоуграмм – 128 кБ
- Результаты легко отправить врачу через любой мессенджер, электронную почту, сохранить в формате pdf, распечатать
- Компактен, весит 160 г, легко взять в дорогу
- Количество процедур не ограничено
- Можно применять как в лечебном учреждении, так и в домашних условиях

Исследуемые параметры

1. Регистрирует дату и время начала проведения анализа.
2. Вычисляет время от начала обследования до начала мочеиспускания (время отсрочки) (в сек).
3. Вычисляет и отображает среднюю скорость мочеиспускания (в мл/с).
4. Вычисляет максимальную скорость за время мочеиспускания (в мл/с).
5. Вычисляет общий объем мочи (в мл).
6. Вычисляет общую продолжительность мочеиспускания (в сек).
7. Вычисляет общее время от начала старта мочеиспускания до выключения кнопки «СТОП».
8. Регистрирует и выводит данные в виде урофлоуграммы.
9. Сохраняет и хронологически нумерует серию урофлоуграмм в памяти мобильного устройства за период обследования.

Скачайте приложение
для Android или iOS





Тема номера:

- » Фимоз у детей. Современный взгляд амбулаторного уролога..... 2
- » Неуродинамическая диагностика дисфункции нижних мочевых путей..... 6
- » Заболевания предстательной железы и фертильность:
не только простатит..... 15
- » PRP-терапия в лечении васкулогенной ЭД и болезни Пейрони..... 30
- » Инциденталомы яичка. Диагностика, тактика ведения..... 37
- » Оценка сексуальной функции женщин с первичным синдромом
болезненного мочевого пузыря..... 41
- » Этиология и патогенез острых пиелонефритов у детей..... 54
- » Принципы подбора терапии энуреза у детей и подростков 64

Фимоз у детей. Современный взгляд амбулаторного уролога



А.С. Раншаков
Детский уролог, «ФНКЦ детей и подростков ФМБА России», Москва

Об актуальных подходах к лечению фимоза и ассоциированных с ним заболеваний у детей в рамках проекта «На камеру» рассказал Алексей Сергеевич Раншаков, детский уролог в ФНКЦ детей и подростков ФМБА России

Как напомнил Алексей Сергеевич, фимоз — это неспособность вывести головку полового члена за пределы крайней плоти. По результатам опроса, проведенного им среди родителей своих пациентов, 47% пациентов обращались к детскому урологу с вопросами, касающимися крайней плоти. При этом мнения педиатров, урологов, а также патронажных сестер относительно ухода за половыми органами мальчиков зачастую кардинально расходятся. Так, каждый второй родитель слышал несколько противоположных мнений на эту тему. Во многом проблема заключается в том, что для определения нормы и патологии используется одно и то же слово «фимоз», который может быть физиологическим, патологическим, гипертрофическим, рубцовым и функциональным.

Кожа на протяжении полового члена отличается по своему составу, строению и функциям. Принято выделять три ее участка: кожу ствола, препуциальную кожу и уздечную полосу. В последней зоне соединяются внутренний и наружный листки крайней плоти. Она имеет свои особенности по гистологическому и анатомическому строению. Волокна мясистой фасции расположены там в виде своего рода «мозаики», за счет чего происходит частичное перекрытие головки и препуциального мешка в младенчестве и раннем возрасте.

Кроме того, в этой зоне находится несколько кожистых гребней. На их верхушках расположено большое количество нервных волокон и мейснеровых тел,

реагирующих на давление. Благодаря этому достигается равномерная чувствительность на всей окружности полового члена.

Другая зона, обладающая своими отличиями, — это кожа препуциального мешка. Она не закреплена на подлежащем мышечном слое, благодаря чему свободно перемещается и имеет тенденцию к растяжению. В подкожном слое препуциальной зоны также находятся мозаично переплетенные мышечные волокна дартоса: когда они находятся в тонусе, препуциальная кожа не смещается и образует своего рода клапан, пропускающий мочу, если та попадает в эту область, но не запускающий ничего обратно. Таким образом, дистальный отдел мочевого тракта отграничивается от вредного воздействия рядом находящегося кишечника, а также амниотической жидкости. Плотность нервных окончаний в переходной зоне кожи полового члена весьма высока, что позволяет поддерживать эрекцию.

Также в литературе есть данные, свидетельствующие о том, что структура коллагена на коже крайней плоти отличается от таковой для остальной кожи и является непостоянной: по мере роста человека и на фоне изменений гормонального фона изменяется структура коллагена, благодаря чему кожа становится более эластичной, что, согласно одной из теорий, позволяет достигнуть открытия головки полового члена.

Выделяется ряд известных функций крайней плоти.

- Механическая. Мышечные волокна работают по принципу клапана, сокращаясь и препятствуя попаданию бактерий в мочевой тракт.
- Иммунная. Апокринные клетки выделяют лизоцим. Множество клеток Лангерганса являются антигенпредставляющими клетками.
- Поддерживающая чувствительность. Богатая иннервация крайней плоти оказывает влияние на чувствительность во время полового акта и поддержание эрекции.

Говоря о крайней плоти, невозможно обойти вниманием смегму — секрет сальных желез половых органов. На сегодня достоверно не обнаружено специальных желез для ее секреции. Если она расположена за внутренним листком крайней плоти, сросшимся с головкой, то является абсолютно безопасной, ■

влияя лишь на внешний вид полового члена. В таком случае она не контактирует ни с внешними бактериями, ни с мочой, не может стать смегмальным камнем или кистой. Если же она находится за пределами внутреннего листка, нужны гигиенические процедуры для избежания таких последствий.

Процесс открытия головки полового члена со взрослением происходит от краев к центру. Наличие синехий при этом нормально на определенном этапе. Два основных фактора, влияющих на открытие головки, — эрекция и ороговение эпителия. По данным литературы, примерно у 50% детей она открывается к году, у 80% — к трем годам, к 15 годам фимоз наблюдается примерно у 8–9% мальчиков, а к 17 годам — у 1% [Gairdner D. M., 1949; McLarty R., Kiddoo D., 2019; McGregor T. et al., 2007; Oster J., 1968].

При уходе за необрезанным половым членом следует помнить о правилах:

- принудительное растягивание увеличивает количество осложнений, но не увеличивает скорость открытия;
- туалет внутри препуциального мешка при физиологический служенной крайней плоти не нужен;
- необходимо учить ребенка самостоятельной гигиене с раннего возраста;
- открытую головку полового члена необходимо закрывать после совершения манипуляций.

На сегодня единственным абсолютным показанием к обрезанию является наличие кругового рубца. При усилении фимоза в возрасте старше 10 лет говорят о показаниях к медикаментозной терапии. Эффективность консервативной терапии, по оценкам исследователей, составляет 70–80% при отсутствии рубца.

Рубцовый фимоз может возникать на фоне насильственного открытия головки или склероатрофического лихена — одной из форм баланопостита, зачастую требующей обрезания. При наличии рубцевания консервативная терапия неэффективна.

Показаниями к консервативной терапии также является следующее.

- Рецидивирование баланопостита. При этом на сегодня нет четких критериев того, при какой частоте развития заболевания его следует считать рецидивирующим.



- Боли при эрекции.
- Рецидивирование инфекций мочевых путей.

При этом, как подчеркнул Алексей Сергеевич, консервативная терапия местными 0,1% глюкокортикостероидами является на сегодня золотым стандартом.

Баланопостит представляет собой неспецифический воспалительный процесс и чаще развивается у пациентов старше 40 лет. Причинами могут стать насильственное оттягивание крайней плоти, плохая гигиена и использование агрессивных моющих средств. Тактика лечения включает в себя местную антисептическую и антибактериальную терапию, а при отсутствии эффекта — консультацию дерматовенеролога. В случае рецидивирования ставится вопрос о консервативной терапии сужения крайней плоти, а при неэффективности — об обрезании.

Источники:

1. www.uptodate.com
2. Mohamed A. Baky Fahm Normal and Abnormal Prepuce, <https://doi.org/10.1007/978-3-030-37621-5> Springer Nature, Switzerland AG 2020.
3. McGregor TB, Pike IG, Leonard MP. Pathologic and physiologic phimosis: approach to the phimotic foreskin. *Can Fam Physician*. 2007;53(3):445-8. MID: 17872680; PMCID: PMC1949079.
4. McLarty R, Kiddoo D. Foreskin care in childhood. *CMAJ*. 2019;1;191(13): E365. <https://doi.org/10.1503/cmaj.180875>. PMID: 30936167; PMCID: PMC6443529.
5. Dave S, Afshar K, Braga LH, et al. Canadian Urologic Association guideline on the care of the normal foreskin and neonatal circumcision in Canadian infants. *Can Urol Assoc J* 2017;12: E76-99.
6. Lund L, Wai KH, Mui LM, et al. An 18-month follow-up study after randomized treatment of phimosis in boys with topical steroids vs. placebo. *Scand J Urol Nephrol* 2005; 39:78-81.
7. Perkins OS, Cortes S. Balanoposthitis. 2022 Aug 8, In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan-. PMID: 31971711.

Материал подготовила Шадеркина В.А.,
научный редактор Uroweb.ru



Неуродинамическая диагностика дисфункции нижних мочевых путей



И.В. Кузьмин

Д.м.н., профессор кафедры урологии ФГБОУ ВО «Первый СПГМУ имени академика И. П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург

Гостем проекта «Клинические случаи в нейроурологии» стал д. м. н., профессор кафедры урологии ФГБОУ ВО «Первый СПГМУ имени академика И. П. Павлова»

Минздрава России Игорь Валентинович Кузьмин. Он рассказал о применении неуродинамических методов диагностики для оценки дисфункции нижних мочевых путей и возможных подходах к лечению.

Всем пациентам с нейрогенной дисфункцией мочевых путей (НДМП) рекомендуется проводить комплексное уродинамическое исследование (КУДИ) для объективной оценки функций и дисфункции нижних мочевых путей, и при этом неинвазивные уродинамические исследования должны предшествовать инвазивным. Согласно действующим клиническим рекомендациям по НДМП, уродинамическое исследование является единственным методом, позволяющим определить и охарактеризовать функцию и дисфункцию нижних мочевых путей с отдельной оценкой сократительной способности детрузора и активности наружного сфинктера уретры.

При этом наблюдается ряд факторов, ограничивающих выполнение уродинамических исследований.

1. Отсутствие необходимого оборудования и подготовленных специалистов.
2. Риск развития осложнений (инфекции нижних мочевых путей, задержка мочи, гематурия).
3. Невозможность проведения уретрального катетера (стриктуры уретры, ложные ходы и т. д.).
4. Отказ пациента от выполнения инвазивного исследования.
5. Ограничения, связанные с пандемией COVID-19.



В частности, на фоне пандемии коронавируса резко сократилось количество амбулаторных посещений, урологических исследований и хирургических вмешательств у больных с недержанием мочи и ДГПЖ [Hashim H. et al., Neur Urodyn, 2020].

На сегодня в алгоритм диагностики дисфункций нижних мочевыводящих путей входят:

Базовое обследование

- анамнез;
- симптоматика;
- физикальное обследование включая оценку периферических рефлексов;
- лабораторные исследования: общий анализ мочи, клинический и биохимический анализы крови;
- оценка дневника мочеиспускания;
- УЗИ мочевого пузыря с определением объема остаточной мочи;
- урофлоуметрия.

Уродинамическое обследование

Игорь Валентинович обратил внимание на три неуродинамических метода диагностики дисфункции мочевого пузыря: прокладочный тест (pad-test), дневник мочеиспускания и УЗИ мочевого пузыря.

В частности, прокладочный тест широко распространен в клинической практике, позволяет произвести качественную и количественную диагностику недержания мочи. Он основан на взвешивании прокладок до начала и после окончания теста, при этом прирост в граммах равен потере мочи в миллилитрах. Может проводиться как краткосрочно, так и длительно.

Согласно рекомендациям Международной ассоциации по удержанию мочи (ICS), краткосрочный тест проводится длительностью от 20 минут до двух часов (в среднем один час), с ретроградным наполнением мочевого пузыря (50–75% от емкости) или без него. Для краткосрочного теста разработана стандартизированная физическая активность. Его чувствительность колеблется в ■

пределах 34–83%, специфичность — 65–89%. Пороговое значение: прирост веса прокладки более 1 г.

В свою очередь, длительный тест занимает в среднем 24 часа (может проводиться на 12–72 часа) без ретроградного наполнения мочевого пузыря. Обычная ежедневная физическая активность для него не стандартизирована. Данных о чувствительности и специфичности на сегодня нет. Пороговое значение: прирост веса прокладки более чем на 4 г за 24 часа. Игорь Валентинович при этом подчеркнул, что для избежания испарения жидкости прокладки нужно собирать в герметичные полиэтиленовые пакеты.

На сегодня стандартизирована методика выполнения только одночасового прокладочного теста. В первые 0–15 минут она включает в себя прием 500 мл не-соленой воды в покое. С 15-й по 45-ю минуту — ходьбу, в том числе по лестнице вверх и вниз. С 45-й по 60-ю минуту — подъемы из положения сидя (10 раз), сильное покашливание (10 раз), бег на месте (1 минута), наклоны с подъемом небольших предметов с пола (5 раз) и мытье рук проточной водой (1 минута). Методика выполнения теста у мужчин и женщин не различается.

По результатам проведения теста определяется степень недержания мочи. При выполнении одночасового теста: легкая — <10 мл, умеренная — 11–50 мл, тяжелая — >50 мл. При выполнении 24-часового теста: легкая — <20 мл, умеренная — 21–75 мл, тяжелая — >75 мл.

Прокладочный тест имеет ряд преимуществ и особенностей:

- позволяет выявить и оценить выраженность недержания мочи у мужчин и женщин;
- легко выполним и доступен для всех больных;
- его результаты не всегда коррелируют с ощущениями пациента;
- результаты необходимо интерпретировать вместе с данными других исследований;
- на результаты 24-часового теста влияют потребление жидкости, внепочечные потери жидкости, а также частота мочеиспускания.



Дневник мочеиспускания используется для комплексной оценки мочеиспускания. Рекомендуется его ведение в течение трех суток. При меньшей продолжительности может быть затруднена интерпретация результатов, особенно при редких эпизодах недержания мочи, а при большей снижается комплаентность пациентов. При ведении дневника регистрируются:

- время каждого мочеиспускания и объем выделяемой при этом мочи;
- эпизоды и выраженность императивных позывов;
- эпизоды и выраженность недержания мочи;
- смена подгузников;
- объем потребляемой жидкости;
- время приема и отхода ко сну.

Дневник мочеиспускания позволяет оценить следующее.

1. Частоту мочеиспускания в течение суток и отдельно в дневное и ночное время.
2. Частоту императивных позывов.
3. Частоту эпизодов недержания мочи.
4. Наличие связи между императивным позывом на мочеиспускание и эпизодом недержания мочи.
5. Суточный диурез.
6. Максимальный объем мочеиспускания (наибольший зарегистрированный объем мочеиспускания).
7. Средний объем мочеиспускания (отношение диуреза и частоты мочеиспускания): суточного и отдельно — дневного и ночного.

Оценка дневника позволяет объективизировать жалобы пациента, оценить эффективность проводимого лечения, а также функциональную емкость мочевого пузыря, выявить полиурию и ночную полиурию. При этом суточный диурез — это общий объем мочи, выделенной в течение 24-часового периода за исключением первого утреннего мочеиспускания. Включает первое мочеиспускание на следующий день. Суточная скорость мочеиспускания — объем мочи, выделяемый в течение суток (мл/ч). Ночной диурез — общий объем мочи, выделенный в течение основного сна пациента, включая первое мочеиспускание после ■

пробуждения. Ночная скорость мочеобразования — объем мочи, выделяемый в течение основного периода сна (мл/ч). Ночной индекс мочеобразования рассчитывается по формуле: ночной диурез/суточный диурез.

О полиурии говорят в случае выделения мочи в течение 24 часов более 40 мл/кг массы тела (2800 мл при массе тела 70 кг). Причинами могут быть сахарный и несахарный диабет, прием диуретиков и большое потребление жидкости. Ночная полиурия (никтурия) — это повышенное выделение мочи во время основного сна, > 6,4 мл/кг за цикл сна или более 0,9 мл/мин (примерно 450 мл за восемь часов сна), или индекс ночной полиурии более 20% у молодых, или 33% у пожилых людей старше 65 лет.

Ультразвуковое исследование мочевого пузыря в диагностике его дисфункции применяется с целью оценки ряда факторов.

1. Объем остаточной мочи.
2. Толщина стенки мочевого пузыря и толщина детрузора.
3. Ультразвуковая оценка массы мочевого пузыря.
4. Определение формы мочевого пузыря.
5. Ультразвуковая виброметрия мочевого пузыря.

При трансабдоминальном УЗИ наиболее точно объем мочевого пузыря рассчитывается по формуле вытянутого эллипсоида. Объем остаточной мочи = $A \times B \times C \times 0,52$, где А — вертикальный размер, В — горизонтальный размер, а С — передне-задний размер [Hvarness H. et al., Urol Nephrol, 2002].

У взрослых норма объема остаточной мочи — до 50 мл или до 10% от емкости мочевого пузыря. У детей — только до 10% от емкости мочевого пузыря. Измерение остаточной мочи производится при физиологических объемах наполнения пузыря с учетом возрастных и гендерных особенностей.

Исследование, проведенное на здоровых волонтерах обоих полов, показало, что толщина детрузора быстро уменьшается в течение первых 250 мл наполнения мочевого пузыря, а затем остается стабильной [Oelke M. et al., Neurourol Urodynam,



2006]. Толщина детрузора у здоровых мужчин больше, чем у здоровых женщин (1,4 мм vs 1,2 мм, $p < 0,001$). Возраст и индекс массы тела не оказывают существенного влияния на толщину детрузора.

Также было проведено исследование эффективности неинвазивных тестов для оценки дисфункции нижних мочевых путей. В нем приняли участие 106 мужчин старше 40 лет с СНМП и/или увеличением предстательной железы [Oelke M. et al., *Eur Urol*, 2007]. Пациентам выполнялись УЗИ мочевого пузыря с определением толщины детрузора, урофлоуметрия, определение объема остаточной мочи, определение объема предстательной железы, а также цистометрия (исследование «давление — поток»). Определение толщины детрузора показало себя как наиболее точный тест для выявления инфравезикальной обструкции. Совпадение с результатами исследования «давление — поток» отмечены в 89% случаев. Таким образом, значение ультразвукового определения толщины детрузора для диагностики ИВО оказалось больше, чем у урофлоуметрии, определения объема остаточной мочи и объема предстательной железы. Также выявлено, что толщина детрузора 2,9 мм и более является индикатором наличия ИВО со специфичностью 100% и чувствительностью 43% [Kessler T. M. et al., *J Urol*, 2006]. При трансабдоминальной УЗ-визуализации с использованием высокочастотного линейного сканера на наличие инфравезикальной обструкции указывает толщина детрузора 2 мм и более при наполнении мочевого пузыря 250 мл и выше или толщина стенки мочевого пузыря 5 мм и более при наполнении мочевого пузыря 150 мл [D'Ancona C et al., *Neurourol Urodyn*, 2019].

Помимо этого, в 2017 году проводилось исследование, оценивающее взаимосвязь гиперактивности детрузора и толщины стенки мочевого пузыря у мужчин [De Nunzio C. et al., *Neurourol Urodyn*, 2017]. Рассматривалось состояние 195 больных с СНМП старше 45 лет: 98 с гиперактивностью детрузора, 97 — без нее. При толщине стенки мочевого пузыря более 4,3 +/- 1,5 мм у пациентов, как правило, наблюдалась гиперактивность детрузора.

В другой работе принимали участие 247 женщин с симптомами гиперактивности мочевого пузыря [Serati M. et al., *Int Urogynecol J*, 2010]. Им проводилось уродинамическое исследование и трансвагинальное УЗИ с оценкой толщины ■

стенки мочевого пузыря. По результатам, толщина стенки мочевого пузыря у женщин с гиперактивностью детрузора оказалась достоверно выше, причем толщина стенки мочевого пузыря более 6,5 мм (пороговое значение) ассоциировалась с наличием гиперактивности детрузора в 100% случаев.

Также в ряде случаев может диагностироваться гипоактивность детрузора. В исследовании 2017 года приняли участие 143 мужчины с ненейрогенными СНМП в среднем возрасте 62 года с детрузорной гипоактивностью и без нее [Rademakers K. et al., *World J Urol*, 2017]. У пациентов с гипоактивностью детрузора толщина стенки детрузора оказалась в среднем на 0,6 мм меньше, максимальная емкость мочевого пузыря — выше, а объем остаточной мочи — больше в среднем на 60 мл. У всех пациентов в гипоактивностью наблюдалась комбинация двух показателей: толщины детрузора 1,23 мм и ниже, а также максимальной емкости мочевого пузыря (объем мочеиспускания плюс объем остаточной мочи) выше 445 мл. Их можно считать неинвазивными неуродинамическими критериями детрузорной гипоактивности.

В то же время уродинамические исследования являются ведущим методом диагностики дисфункции нижних мочевых путей. Как подчеркнул Игорь Валентинович, развитие неуродинамических методов диагностики направлено не на замену уродинамических, а для предоставления альтернативы в тех ситуациях, когда по каким-либо причинам выполнение уродинамических исследований невозможно или затруднено.

При гиперактивности мочевого пузыря в первую линию лечения для всех пациентов входит поведенческая терапия: тренировка мочевого пузыря, ограничение потребления жидкости, а также диета с ограничением потребления продуктов с мочегонным эффектом (кофеин и другие). Во вторую линию входит медикаментозная терапия: назначение М-холиноблокаторов и $\beta 3$ -адреномиметиков. В третьей линии — инвазивное лечение.

М-холиноблокаторы занимают ведущее место в лечении гиперактивности мочевого пузыря. В частности, назначаются:



Третичные амины

Солифенацин (Везикар 5–10 мг один раз в сутки;
Толтеродин (2 мг два раза в сутки);
Фезотерадин (Товиаз 4–8 мг один раз в сутки);
Оксибутинин (Дриптан 2,5–5 мг три раза в сутки).

Четвертичный амин

Троспия хлорид (Спазмекс 5–15 мг три раза в сутки).

Последний предпочтителен при назначении у пожилых пациентов для избежания негативного влияния на когнитивную функцию. Чем выше молекулярная масса и ниже липофильность препарата, тем меньше способность молекул преодолевать гематоэнцефалический барьер. При этом выведение посредством активного транспорта может снижать концентрацию М-холиноблокаторов в головном мозге. Среди всех препаратов этого вида самой низкой липофильностью обладает Троспия хлорид.

Также у пациентов пожилого и старческого возраста очень часто имеет место полипрагмазия — прием большого количества препаратов, некоторые из которых обладают антихолинергическими свойствами. Методическое руководство «Фармакотерапия у лиц пожилого и старческого возраста» помогает определить антихолинергическую нагрузку пациента. Также Игорь Валентинович рекомендовал методическое руководство 2020 года «Когнитивные расстройства у лиц пожилого и старческого возраста». ■

*Материал подготовила Шадеркина В.А.,
научный редактор Uroweb.ru*





ПОРТАТИВНЫЙ АНАЛИЗАТОР «ЭТТА АМП-01»

Создан для дома, точен как лаборатория!



ЭКСПРЕСС-АНАЛИЗ МОЧИ

- > Используется для проведения экспресс-анализа проб мочи
- > Построен на современных фотоэлектрических и микропроцессорных технологиях

ОПИСАНИЕ



- Доказано соответствие лабораторному оборудованию
- Результат за 60 секунд
- Доступна вся история анализов
- Результаты легко отправить врачу через любой мессенджер или электронную почту
- Компактен, помещается в карман, легко взять в дорогу
- Не нужно использовать специальные приспособления для сбора мочи у младенцев

11 исследуемых параметров

1. Глюкоза (GLU)
2. Билирубин (BIL)
3. Относительная плотность (SG)
4. pH (PH)
5. Кетоновые тела (KET)
6. Скрытая кровь (BLD)
7. Белок (PRO)
8. Уробилиноген (URO)
9. Нитриты (NIT)
10. Лейкоциты (LEU)
11. Аскорбиновая кислота (VC)



КАК ПРИОБРЕСТИ

Телефон для заказа: **+7 (926) 017-52-14**
info@ettagroup.ru

Приложение ETТА доступно для iOS и Android:



Заболевания предстательной железы и фертильность: не только простатит



Т. В. Шатылко
К.м.н., ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Минздрава России, Москва

В рамках проекта «На камеру» Тарас Валерьевич Шатылко, к. м. н. (ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В. И. Кулакова» Минздрава России), рассказывает об органических причинах мужского бесплодия и способах их устранения.

Сегодня между урологами и андрологами в определенной степени существует профессиональная «пропасть» несмотря на то, что формально, по сертификату, они относятся к одной и той же специальности. Впрочем, в Соединенных Штатах Америки и Западной Европе урология в какой-то степени развивалась из дерматовенерологии и более консервативных дисциплин, в то время как в некоторых странах Европы и в бывшей Российской Империи она начинала свое становление как ветвь хирургической направленности. Возможно, это может иметь свои последствия и сейчас. Среди андрологов существуют несколько неприязненное отношение к «большой» урологии. Зачастую консервативные андрологи не рассматривают «грубые» анатомические, органические причины мужского бесплодия, концентрируясь на таких аспектах, как фрагментация ДНК сперматозоидов, конденсация хроматина, оксидативный стресс и так далее. Целью своей лекции Тарас Валерьевич поставил заполнение этого пробела между «чистой» урологией и урологией андрологии.

Предстательная железа

Точкой соприкосновения мочевого и семенного трактов является предстательная железа, и именно здесь пересекаются точки внимания классических урологов и урологов-андрологов. Основная функция предстательной железы заключается во внешней секреции, она способна выделять в семенную

жидкость ферменты, приводящие к ее разжижению, и другие биологически активные вещества. Одним из ферментов, которые выделяет предстательная железа, является простат-специфический антиген (ПСА), который известен каждому урологу и является протеолитическим ферментом. Сразу после эякуляции образуется коагулум (сгусток) семенной жидкости, в котором сперматозоиды являются практически неподвижными, а уже затем под влиянием протеолитических ферментов предстательной железы происходит его разжижение, и сперматозоиды вновь обретают подвижность. Другие биологически активные вещества, содержащиеся в секрете предстательной железы, приводят к активации сперматозоидов, давая им возможность проникнуть через густую шейечную слизь и в дальнейшем привести к наступлению беременности.

Предстательная железа участвует в обеих фазах эякуляторного рефлекса: эмиссии, в ходе которой отделяемая жидкость, содержащаяся в сперматозоиде, смешивается с секретом предстательной железы, и экспульсии, которая, как правило, сопровождается оргазмом. То есть во время фазы экспульсии происходит синхронное сокращение мышц тазового дна, сокращение гладкой мускулатуры предстательной железы и спазм шейки мочевого пузыря, благодаря чему возможна антеградная эякуляция. При этом предстательная железа напрямую не участвует в регуляции стероидогенеза, она не регулирует образование тестостерона и половое влечение, хотя эти мифы по-прежнему распространены как среди обывателей, так и среди врачей, включая урологов. Из-за этого возникает своего рода «культ предстательной железы», который, по мнению Тараса Валерьевича, имеет скорее коммерческие, чем медицинские основания.

Заболевания предстательной железы

Известно три основных заболевания предстательной железы:

- простатит (острый, хронический, бессимптомный, синдром хронической тазовой боли);
- доброкачественная гиперплазия предстательной железы (она же аденома);
- рак предстательной железы.

В совокупности или по отдельности они могут повлиять на мужскую фертильность.

Также известны:

- аномалии развития роста простатовезикулярного комплекса;
- кисты предстательной железы;
- редкие и зачастую игнорируемые состояния: инфаркты, кровоизлияния, травмы и т. д.

Три основных направления, в рамках которых могут проявляться симптомы заболевания ПЖ:

- симптомы со стороны нижних мочевых путей (СНМП), которые подразделяют на ирритативные, обструктивные и постмикционные;
- болевая симптоматика: постоянная, спонтанная, ассоциированная с семяизвержением или мочеиспусканием;
- изменения состава семенной жидкости: гемоспермия; пиоспермия; снижение фертильности.

Наиболее широко обсуждаемой является ассоциация между простатитом и мужской фертильностью. По большому счету, хронический простатит является одним из вариантов инфекции добавочных половых желез, то есть не только воспаление ПЖ как таковой может повлиять на фертильность, но и сопутствующее поражение семенных пузырьков, поражение семявыносящего протока, поражение желез Литтре или эпидидимит.

Итальянские авторы [Boeri *et al.*, 2020] предложили ряд критериев диагностики инфекции добавочных половых желез, подразделяющихся на анализ секрета ПЖ, анализ семенной жидкости, результаты осмотра пациента и сбора анамнеза. Ориентируясь на эти критерии, одобренные ВОЗ, мы можем поставить диагноз. Здесь уже не так принципиально, какой именно вариант инфекции присутствует у пациента, поскольку в контексте бесплодия все они лечатся примерно одинаково, применяется антибактериальная терапия. Простатит при ■

этом имеет определенные особенности в плане влияния на мужскую репродуктивную функцию, но входит в большую группировку заболеваний.

Как диагностировать инфекцию добавочных половых желез, пока, к сожалению, точно неизвестно. Существует такой маркер, как лейкоцитоспермия, которая, как показали исследования, является недостаточно чувствительным методом. Тарас Валерьевич отметил, что в своей клинической практике ориентируется на такие косвенные критерии инфекции добавочных половых желез, как пограничные значения МР-теста, вискозипатия эякулята и необъяснимое снижение концентрации и подвижности сперматозоидов.

Каким образом инфекции добавочных половых желез влияют на мужскую фертильность? Во-первых, патофизиологическая последовательность воспаления: альтерация/экссудация/пролиферация — рано или поздно приводят к образованию рубцовой или соединительной ткани и, таким образом, к формированию обструктивного компонента бесплодия. Также парциальная обструкция приводит к деградации сперматозоидов с образованием аутоантител. Лейкоциты, присутствующие в эякуляте, могут быть продуцентами активных форм кислорода, что также приводит к повышению уровня оксидативного стресса и снижению уровня фертильных способностей мужчины. Также доказано, что некоторые микробиологические агенты, в частности микоплазмы и уреаплазмы, могут напрямую связываться с мембранами сперматозоидов, тем самым приводя к их прямому повреждению либо к такому явлению, как агглютинация сперматозоидов, которая вызывает нарушение их функциональной способности. Поэтому, как подчеркнул Тарас Валерьевич, инфекции добавочных половых желез однозначно могут негативно сказываться на мужской фертильности.

Что касается непосредственно простатита, изолированный простатит практически никогда не приводит к обструкции семенного тракта. Лейкоциты и микроорганизмы из предстательной железы контактируют со сперматозоидами относительно недолго (начиная с фазы эмиссии, заканчивая прохождением сперматозоидов через шеечную слизь). Секреторная недостаточность предстательной железы (*functio laesa*) или обструкция ацинусов могут привести к нарушению



процессов разжижения эякулята, биологических регуляторов в семенной плазме, что способно повлечь за собой дисфункцию сперматозоидов. Таким образом, влияние простатита на фертильность мужчины, может быть, не так выражено, как у инфекций других половых желез, но патофизиология бесплодия при простатите значительно отличается.

Доброкачественная гиперплазия, она же аденома предстательной железы, крайне редко рассматривается как причина мужского бесплодия. Во-первых, мужчины с аденомой предстательной железы относятся, как правило, к старшим возрастным категориям, когда уже не задумываются о том, чтобы завести ребенка. Во-вторых, многие урологи привыкли рассматривать аденому предстательной железы исключительно как причину нарушения мочеиспускания. Однако, согласно прогнозу Тараса Валерьевича, по поводу первого пункта точка зрения будет постепенно меняться, поскольку отцовский возраст постепенно смещается в более позднюю сторону.

На картинках из учебников гиперплазия предстательной железы обычно представлена как диффузное увеличение ПЖ в объеме: якобы она разрастается шарообразно и, сдавливая мочеиспускательный канал, мешает мужчине мочиться. На самом деле, как отметил Тарас Валерьевич, все происходит несколько сложнее: задолго до того, как мужчина начинает ощущать нарушения мочеиспускания, он замечает изменения в семяизвержении, например в объеме выделяемого эякулята, поскольку в первую очередь сдавливается более тонкая, более нежная структура, чем уретра — семявыбрасывающий проток.

Предстательная железа является результатом слияния двух желез (краниальной и каудальной предстательной железы), между которыми остается пространство для прохождения семявыбрасывающих протоков. Там же находится гомолог матки («утрикула предстательной железы»). Исходно предстательная железа является стромально-мышечным органом. В постнатальном периоде по задней поверхности простатической уретры начинают развиваться железистые элементы, которые постепенно смещают уретру вперед. На передней стенке уретры железистых элементов нет, поэтому эта зона сохраняет свое упрощенное строение («передняя фибромускулярная строма»). Таким образом, при разрастании ■

центральной и транзитной зоны ПЖ, гистологических предшественников гиперплазии предстательной железы, происходит сдавливание семявыбрасывающих протоков в пространстве между узлами аденомы и периферической зоной ПЖ. Задолго до того, как начинает сдавливаться мочеиспускательный канал, сдавливаются именно семявыбрасывающие протоки, и с возрастом у многих мужчин наблюдается снижение объема эякулята. Его принято связывать в первую очередь со снижением уровня тестостерона, но оно далеко не всегда коррелирует со снижением объема эякулята. Многие пожилые мужчины, даже имея нормальный уровень тестостерона, отмечают это снижение, и оно, скорее всего, связано именно с механическими причинами.

Известно, что олигоспермия статистически значимо встречается среди мужчин старше 50 лет. Во многих исследованиях отмечается отрицательная корреляция между возрастом этих мужчин и объемом эякулята, и далеко не всегда это связано с изменением гормонального фона. Гормональный фон в большей степени влияет на количество и концентрацию сперматозоидов, а вот объем вырабатываемых секретов зависит от тестостерона в меньшей степени, чем сам сперматогенез.

Астеническая эякуляция

Снижение силы выброса эякулята отмечается у 77,9% мужчин с СНМП [Rosen *et al.*, 2009]. Астеническая эякуляция в совокупности с олигоспермией может существенно снизить шансы на естественное зачатие. У пациентов с гиперплазией предстательной железы может наблюдаться нарушение последовательности эякуляторного рефлекса (нормальная эмиссия, нарушенная экспульсия). Нарушения экспульсии в руководстве ВОЗ по анализу эякулята рассматриваются как одна из причин мужского бесплодия.

В этом же руководстве есть раздел по фракционному анализу эякулята. Если в норме у мужчины сперма выходит толчками, в несколько порций, у мужчин с астенической эякуляцией, с доброкачественной гиперплазией предстательной железы и другими заболеваниями простатовезикулярного комплекса эта последовательность может нарушаться, толчки оказываются стертыми или сперма во-



обще вытекает одним комком, без механизма выброса. ВОЗ предлагает в сомнительных случаях проводить фракционный анализ эякулята, когда мужчине просят собрать в отдельные контейнеры первые несколько капель эякулята, затем второй толчок, третий и т. д. В норме наибольшая концентрация подвижных сперматозоидов должна наблюдаться именно в первой порции эякулята. Если во всех порциях эякулята концентрация одинакова, подвижность одинакова, говорят о нарушении последовательности эякуляторного рефлекса. Практика показывает, что у мужчин с доброкачественной гиперплазией предстательной железы это встречается довольно часто. Также это одна из возможных причин мужского бесплодия на фоне аденомы ПЖ.

Консервативная терапия

Не только аденома предстательной железы сама по себе может негативно влиять на мужскую фертильность, но и практически все известные виды ее лечения. Это касается прежде всего альфа-адреноблокаторов. Прием селективных альфа-адреноблокаторов (тамсулозин, силодозин) способен вызвать не только ретроградную эякуляцию, но и анэякуляцию. Фактически эти виды эякуляции различаются по патогенезу только глубиной нарушения эякуляторного рефлекса. При анэякуляции мужчина ощущает оргазм, но эякуляции как таковой может не быть.

Ингибиторы 5-альфа-редуктазы — необходимый класс препаратов для лечения доброкачественной гиперплазии предстательной железы, поскольку они являются фактически единственным методом лечения, который приводит к уменьшению объема предстательной железы. Ингибиторы 5-альфа-редуктазы тормозят превращение тестостерона в гидротестостерон, таким образом, суммарно снижая позитивно-андрогенную регуляцию.

Постфинастеридный синдром — совокупность нежелательных явлений, наблюдаемых в постмаркетинговых исследованиях и клинической практике во время приема ингибиторов 5-альфа-редуктазы или даже после их отмены. Эти явления могут включать в себя, помимо прочего, олигозооспермию. Побочным эффектом приема финастерида может быть снижение объема эякулята. ■

Частота эякуляторных нарушений среди предупрежденных пациентов достигает 16,3%, среди непредупрежденных — 5,7%. У большинства мужчин, принимающих финастерид и дутастерид, отмечалось снижение количества сперматозоидов на 30% и их подвижности — на 6–12%. У 6% мужчин эти показатели снизились в 10 раз и более, а через полгода после отмены препарата вернулись к 33% от исходных значений. Даже при низкодозной (назначение половинных доз) терапии финастеридом наблюдались случаи развития обратимой олигозооспермии и азооспермии.

По поводу ингибиторов фосфодиэстеразы-5 информации не так много, и, как отметил Тарас Валерьевич, она довольно спорная, требующая дальнейшего изучения.

Влияние М-холиноблокаторов на мужскую фертильность не изучалось. Препараты с антихолинергическим эффектом применяются off label для восстановления антеградной функции.

Одним из препаратов, который не влияет отрицательно на мужскую фертильность, а в некоторых случаях может стимулировать ее, является Аденопросин, разработанный в Европе и включенный в методические рекомендации по лечению доброкачественной гиперплазии предстательной железы и хронического простатита.

Механизм действия Аденопросина:

- снижает продукцию провоспалительных цитокинов, синтез простагландинов и лейкотриенов;
- обладает выраженным антиоксидантным действием;
- снижает проницаемость капилляров, улучшает микроциркуляцию и ингибирует синтез проангиогенного фактора роста сосудов;
- поддерживает сократительную способность детрузора, снижает окислительную деградацию клеток;
- модулирует клеточный цикл, уменьшая синтез ДНК и препятствуя пролиферации.



Этот препарат применяется по одному суппозиторию 1 раз в сутки, в одно и то же время, и может применяться от одного до трех месяцев, чего достаточно, чтобы отследить его влияние на показатели спермограммы.

Трансуретральная хирургия

Хирургические методы лечения ДГПЖ также практически обычно приводят к ухудшению фертильности. Классический метод лечения аденомы предстательной железы — трансуретральная резекция. Дистальным ориентиром для резекции служит семенной бугорок, латерально от которого открываются семявыбрасывающие протоки. Резекция, коагуляция и электротравма могут привести к обструкции семявыбрасывающих протоков или анэякуляции. Проксимальный ориентир для резекции — шейка мочевого пузыря. Резекция шейки мочевого пузыря приводит к утрате запирающего механизма при эякуляторном рефлексе с развитием ретроградной эякуляции.

Более щадящим вариантом хирургического лечения аденомы предстательной железы для мужчин, которые стремятся к тому, чтобы когда-нибудь завести ребенка, является трансуретральная инцизия предстательной железы, когда с помощью ножа Коллинза в простатической уретре создаются одна, две или три борозды, что позволяет улучшить уродинамику за счет раскрытия простатического отдела уретры, но в то же время в меньшей степени приводит к нарушению сократимости шейки мочевого пузыря и к повреждению семявыбрасывающих протоков. При этом риск развития обструкции семенных путей и ретроградной эякуляции зависит от локализации инцизии и вида энергии. При лазерной энергии вероятность повреждения мужской фертильности будет минимальной, при биполярной электрокоагуляции риски также будут допустимыми, а вот монополярная электрокоагуляция обладает наименее щадящим влиянием на эякуляторный рефлекс мужчины. Трансуретральная инцизия предстательной железы — более предпочтительный вариант для хирургической коррекции инфравезикальной обструкции у молодых мужчин.

В остальном практически все методики хирургической коррекции доброкачественной гиперплазии предстательной железы, в том числе лазерная ■

энуклеация и другие альтернативные методики также сопровождаются определенной частотой эякуляторных нарушений, что может привести к бесплодию после такой операции.

Еще одним фактором, который нужно учитывать, является эпидидимит. Острый орхоэпидидимит способен вызывать как обструкцию семенных путей, так и угнетение сперматогенеза за счет повреждения ткани яичка. Риск эпидидимита после ТУРП — 0,11%, после чреспузырной аденомэктомии — 1,53%, после позадилоной аденомэктомии — 1,09%.

Лазерная вапоризация также сопровождается риском развития эпидидимита, который может достигать 10,2%. Мочевой рефлюкс в семенные пузырьки и семявыбрасывающие протоки после ТУРП подтверждается при ретроградной уретрографии или ПЭТ/КТ. В универсальной клинике 18,5% случаев орхоэпидидимита ассоциированы с заболеваниями предстательной железы (аденома или рак), а 9,5% являются следствием ТУРП.

В арсенале врачей на сегодня существуют и эякуляторно-сберегающие методики: трансуретральная или лазерная энуклеация со сбережением вокруг семенного бугорка, простатический лифтинг, обработка предстательной железы водяным паром, а также робот-ассистированная везикоскопическая аденомэктомия со сбережением простатической уретры. Это операции для мужчин, которые стремятся сохранить фертильность.

Эякуляторно-сберегающие трансуретральные методики заслуживают особого обсуждения. Есть несколько гипотез, к примеру, гипотеза «эякуляторного колпака», согласно которой, вокруг семенного бугорка расположен определенный массив тканей, сбережение которых необходимо для нормальной проводимости и осуществления эякуляторного рефлекса.

Другая гипотеза — *muskulus ejaculatorius*, согласно которой, главное — не повредить мышечные волокна, которые якобы окружают семявыбрасывающие протоки, ответственные за выброс семенной жидкости во время эякуляции. Тарас Валерьевич отметил, что существование эякуляторной мышцы является, скорее,



теоретическим, поскольку патологоанатомические исследования не всегда показывают наличие поперечной полосатой мускулатуры или адекватно лежащих волокон гладкой мускулатуры в этой зоне, а основной массив ее волокон, в случае верности гипотезы, должен находиться в пределах так называемого эякуляторного колпака.

Чтобы сберечь эякуляторный колпак при трансуретральной резекции, в какой-то степени сохраняют апикальные части предстательной железы, а при лазерной энуклеации — совершают так называемый омега-разрез, то есть окружают семенной бугорок и делают омега-разрез в качестве первого доступа к слою аденомы предстательной железы, а уже потом проводят диссекцию / энуклеацию в данной плоскости.

Помимо этого, необходимо максимально щадяще относиться к шейке мочевого пузыря. Если избыточно резецировать ее, это приведет к полноценной ретроградной эякуляции, и мужчина будет бесплодным, а если максимально сохранить шейку мочевого пузыря, возникнет риск формирования так называемого предпузыря, это отдельное осложнение трансуретральной резекции или лазерной энуклеации. Поэтому необходимо соблюдать золотую середину, то есть убрать в какой-то степени шейку мочевого пузыря, в то же время сохранив до какой-то степени сократимость.

Кисты предстательной железы

Еще одно заболевание предстательной железы, которое может привести к нарушению фертильности, — это кисты предстательной железы. Встречаются мюллеровы кисты и вольфовы кисты.

Мюллеровы кисты являются следствием неполного регресса мюллеровых протоков в рамках эмбрионального развития. Эти протоки у будущих девочек в рамках эмбрионального развития формируют матку и другие женские половые органы, а у будущих мальчиков они регрессируют. Мюллеровы кисты располагаются строго по средней линии в толще предстательной железы и имеют каплевидную форму, в них могут открываться семявыбрасывающие протоки, и они редко вызывают обструкцию. ■

Вольфовы кисты — это истинная причина мужского бесплодия, причем довольно частая. Они, как правило, располагаются латерально от средней линии за предстательной железой, имеют овоидную или грушевидную форму. Поскольку вольфовы протоки являются источником развития семенных пузырьков, семявыбрасывающих протоков и так далее, то если на каком-то этапе вольфов проток отпочковывается и образует большую кисту, это приводит к односторонней непроходимости семенных путей и может быть причиной бесплодия. Экстремальным примером может являться синдром Циннера, который сопровождается также агенезией почки.

Эндоскопическая коррекция обструкции семенных путей

При больших кистах семенных путей можно выполнить эндоскопическую коррекцию обструкции семенных путей. Она производится при крупных кистах мюллеровых протоков, при обструкции семявыбрасывающих протоков. При этом, как отметил Тарас Валерьевич, прежде чем прибегать к таким операциям, нужно хорошо взвесить все «за» и «против».

Дело в том, что семявыбрасывающие протоки не имеют естественного антирефлюксного механизма, поэтому единственное, что препятствует попаданию мочи в семенные пути мужчины, — это острый угол впадения семявыбрасывающих протоков в простатическую уретру. Когда выполняется трансуретральная резекция участка семявыбрасывающего протока, очень часто вскрывается семявыбрасывающий проток. Это цель вмешательства, но в то же время утрачивается единственный антирефлюксный механизм, и у таких пациентов зачастую развиваются очень тяжелые эпидидимиты, простатиты и так далее. Необходимо предупредить пациента обо всех возможных последствиях.

Еще один момент, который необходимо учитывать: аномалия развития семенных путей очень редко существует в изолированном формате. Ей могут сопутствовать аномалии развития полового члена, такие как его искривление, а также аномалии развития уретры.



Кроме того, существует такое осложнение, как дриблинг: если вскрывается киста довольно большого объема, то, когда пациент будет после этого мочиться, моча будет попадать в сохранившуюся полость от этой кисты, а после того мочеиспускания киста будет опорожняться. Об этом тоже необходимо предупреждать пациента при вскрытии кист большого объема.

Рак предстательной железы

Лучевая терапия и репродуктивная функция

Лет 20–30 назад невозможно было даже подумать о том, что пациенты с раком предстательной железы могут задуматься о фертильности. На сегодня это уже не так, поскольку с помощью робот-ассистированной хирургии, современных методов лучевой терапии и брахитерапии мы научились излечивать этих больных, и они даже в немолодом возрасте задаются мыслью завести ребенка. Возможно провести весь цикл лечения, сохранить мужчине фертильность и излечить его от рака предстательной железы.

Лучевая терапия — казалось бы, довольно щадящий метод лечения рака предстательной железы с точки зрения хирургической агрессии, но показано, что даже дозы 15 сГр приводят к снижению содержания сперматозоидов в эякуляте. Дозы 15–35 сГр вызывают олигозооспермию, а при дальнейшем повышении дозы до 35–50 сГр возникает обратимая азооспермия. Учитывая то, что при дистанционной лучевой терапии невозможно экранировать область яичек, так или иначе яички могут получать дозу облучения до 200 сГр (плюс-минус 145 сГр), что, конечно, приводит к азооспермии.

Брахитерапия в отношении фертильности более безопасна. Если мужчина настаивает на выполнении лучевой терапии и хочет сохранить фертильность, она будет более доступной опцией, поскольку при ней доза облучения на яички составляет меньше 20 сГр. Тем не менее целесообразно выполнить криоконсервацию сперматозоидов, если мужчина не закрыл для себя репродуктивной вопрос или если у него молодая жена, ради которой он хочет сохранить не только эрекцию, но и репродуктивную функцию. ■

Радикальная простатэктомия и репродуктивная функция

Радикальная простатэктомия в 99,99% случаев приводят к обструктивному бесплодию (пересечение семявыносящих протоков на уровне ампул), у таких пациентов отмечается анэякуляция, поскольку фактически производится экстирпация основных органов-эффекторов и эякуляторного рефлекса.

Но это напрямую не влияет на решение проблемы фертильности, поскольку основными путями реализации репродуктивной функции у пациентов, подвергшихся радикальной простатэктомии, являются предварительная криоконсервация сперматозоидов с последующей внутриматочной инсеминацией или экстракорпоральным оплодотворением либо использование вазальных, эпидидимальных (PESA/MESA) или тестикулярных (TESA/TESE) сперматозоидов, полученных хирургическим путем.

Описан по крайней мере один случай сперматурии у пациента, перенесшего радикальную простатэктомию. Он был связан с образованием свища между зоной пузырно-уретрального анастомоза и культей семявыносящего протока. Теоретически сперматозоиды, полученные из мочи после предварительного ошеслачивания, могут быть использованы для ICSI.

Возможна модификация техники радикальной простатэктомии с намеренным формированием такой фистулы, но такая методика была бы чревата развитием рефлюкса в семенные пути и является этически неоднозначной.

Выводы

- Гиперплазия предстательной железы может являться самостоятельной причиной мужского бесплодия за счет обструкции семявыбрасывающих протоков и эякуляторной дисфункции.
- Практически все виды лечения аденомы предстательной железы приводят к снижению фертильности.
- Актуальность этого вопроса растет в связи с тенденцией к более поздней

реализации репродуктивных планов и более раннему развитию гиперплазии предстательной железы.

- Заслуживают все большего внимания альтернативные хирургические и терапевтические подходы, не оказывающие негативного влияния на мужскую фертильность, например новый препарат Аденопросин.

- Кисты предстательной железы могут быть причиной мужского бесплодия, но иногда являются случайными находками, и далеко не всегда их нужно оперировать, чтобы восстановить фертильность.

- Наиболее безопасным вариантом лечения рака предстательной железы в плане сохранения фертильности является радикальная простатэктомия с предварительной криоконсервацией сперматозоидов и перспективой выполнения MESA/TESE при необходимости. ■

Материал подготовлен Болдыревой Ю.Г.



PRP-терапия в лечении васкулогенной ЭД и болезни Пейрони



М.В. Епифанова

Д.м.н., профессор кафедры урологии и оперативной нефрологии с курсом онкоурологии Медицинского института РУДН, Москва

В ходе I Междисциплинарной научной конференции «Сосудистые аспекты диагностики и лечения заболеваний мочеполовой системы» врач уролог-андролог, врач УЗД,

д. м. н., профессор кафедры урологии и оперативной нефрологии с курсом онкоурологии Медицинского института РУДН (Москва) Майя Владимировна Епифанова рассказала о новом направлении – PRP-терапии в лечении васкулогенной эректильной дисфункции у мужчин.

На рубеже XIX–XX веков биомедицина получила уникальные возможности, основанные на использовании регенеративного потенциала тела человека, это и стало основой данного направления регенеративной медицины, которая значительно расширяет возможности лечения. Согласно Европейским клиническим рекомендациям 2022 года по урологии, мужская сексуальная дисфункция представляет собой широкий сборный термин, который включает в себя эректильную дисфункцию (ЭД) и искривление полового члена (болезнь Пейрони). В российских клинических рекомендациях данные термины отсутствуют.

Частота встречаемости эректильной дисфункции варьирует от 32 до 80% в различных возрастных группах, и чем выше возраст, тем выше частота встречаемости данной патологии в группе:

- в группе 40–50 лет — около 40%;
- в группе 50–60 лет — около 50%;
- в группе старше 60 лет — более 70%.

Так, 83% пожилых респондентов заявили, что заинтересованы в сохранении половой активности и хотят восстановить эректильную функцию (ЭФ). Доказано, что у мужчин с ЭД статистически значимо повышается риск сердечно-сосудистых

заболеваний и коронарных событий. ЭД ассоциирована с повышенным риском преждевременной смерти. У более чем 70% мужчин, умерших преждевременно, в анамнезе фигурировала ЭД, против 30% мужчин, не имевших проблем с эрекцией.

С возрастом происходит увеличение дисбаланса между оксидантной и анти-оксидантной системами. ОС запускает апоптоз и фиброз гладкомышечных клеток в половом члене, причем характерны преобразование цитоархитектоники и уменьшение эластичности ПЧ. Уменьшается количество эластических волокон и изменяется соотношение типов коллагена (увеличивается количество коллагена III типа по отношению к I и IV типам).

Существующие методы лечения ЭД, начиная с модификации образа жизни и заканчивая имплантацией пенильных протезов, с различной степенью эффективности способны корректировать ЭД. Однако остается внушительная популяция мужчин, у которых проводимая терапия может быть неэффективна, необоснованна или не показана.

Другой формой сексуальной дисфункции является болезнь Пейрони, которая характеризуется образованием неэластичных фиброзных бляшек в белочной оболочке кавернозных тел полового члена, которые в стадии хронизации могут привести к деформации пениса. Данные о распространенности болезни Пейрони очень ограничены. Частота встречаемости БП составляет в среднем от 0,4% до 20,3%. Более высокая распространенность отмечена среди мужчин с сочетанием ЭД и сахарного диабета. Чаще всего БП поражает пожилых мужчин (50–60 лет). Встречаемость у молодых мужчин колеблется от 1,5% до 16,9%.

К рекомендованным методам лечения болезни Пейрони относят следующее.

Пероральную терапию:

- нестероидные противовоспалительные средства (НПВС);
- ингибиторы ФДЭ-5.

Инъекции препаратов в бляшку:

- Верапамил; ■

- Никардипин;
- клостридиальные коллагеназы;
- интерферон α -2В;
- гиалуроновая кислота;
- ботулотоксин.

Топическую терапию:

- гель Н-100;
- низкоинтенсивная ударно-волновая терапия.

Другие методы:

- тракционные устройства;
- мультимодальное лечение;
- различные виды хирургического лечения.

Регенеративная медицина — это раздел науки, который сосредоточен на разработке и применении новых методов в лечении тканей и органов, восстановлении их функций, утраченных из-за старения, болезней, повреждений и дефектов. Впервые в 2020 году в клинических рекомендациях EAU отметили потенциал использования технологий регенеративной медицины в лечении ЭД в рамках клинических исследований. В 2022 году впервые упомянули о возможности применения PRP при лечении БП. Однако, ввиду ограниченности исследований, пока только в виде эксперимента.

Одним из клеточных препаратов является аутоплазма, обогащенная тромбоцитарными факторами роста (PRP-терапия). АОТ — это аутогенная (аутологичная) плазма крови, в которой концентрация тромбоцитов увеличена в 3–7 раз по сравнению с физиологической нормой. При преодолении отметки более 1000000 ед/мкл тромбоцитов в приготовленном клеточном продукте возможно добиться целевого терапевтического эффекта АОТ. Английский синоним — platelet-rich plasma (PRP).

Ключевые механизмы действия АОТ-терапии:

1. Нейропротекция и предотвращение апоптоза нейронов.
2. Снижение атрофии нервов коллатеральных мышц.



3. Регуляция воспалительной реакции в микроокружении.
4. Улучшение проводимости по нейронам, увеличение количества нейромедиаторов.
5. Стимулирование регенерации сосудов.
6. Стимулирование регенерации аксонов.
7. Стимулирование продукции стволовых клеток.
8. Стимулирование образования гладкой мускулатуры.
9. Снижение активности оксидативного стресса и усиление работы антиоксидантных механизмов.
10. Анальгезирующий эффект.

Как и любой предлагаемый метод лечения, аутоплазма должна в первую очередь соответствовать критериям безопасности. Как подчеркнула Майя Владимировна, АОТ-терапия применяется уже более 20 лет, и не зафиксировано ни одного случая развития онкологического заболевания по причине применения клеточного продукта.

В 2014 году был получен патент на изобретение нового способа лечения ЭД с помощью аутоплазмы. Для получения аутоплазмы требуется не так много: у пациента из локтевой вены забирается кровь в стерильную вакуумную пробирку, содержащую натрия цитрат, с последующим двухэтапным центрифугированием. На первом этапе центрифугирования происходит разделение крови на три фракции: плазму, лейкоцитарную и эритроцитарную массы. После второго этапа собирается нижний слой в объеме 1 мл. Усовершенствованная и доработанная методика позволяет достичь концентрации тромбоцитов более 2436000 в 1 микролитре, что является ключевым аспектом в эффективности предполагаемого метода лечения.

Представленные экспериментальные клинические научные работы по оценке эффективности АОТ при лечении ЭД на сегодняшний день немногочисленны. Доступные клинические исследования, кроме отечественных, доказаны только на основании опросников, а объективные методы исследований не применялись.

Майя Владимировна поделилась результатами собственного клинического исследования, которое было проведено в 2013–2015 гг. В нем рассматривались результаты диагностики и лечения 75 пациентов с эректильной дисфункцией васкулогенного генеза. Всем пациентам проведено лечение АОТ в различных ■

модификациях. 75 пациентов были разделены на три группы. Всем было проведено лечение с аутоплазмой различных модификаций. Это важно, поскольку в двух группах активация аутоплазмы осуществлялась с помощью кальция хлорида (CaCl_2), а в третьей активации не было. Второе клиническое исследование было проведено в 2016–2020 гг. В его основу положены результаты диагностики и лечения 100 пациентов с ЭД васкулогенного генеза, у которых рекомендованная ранее терапия была безуспешной. В этом исследовании применяли дополнительно экстракорпоральную ударно-волновую терапию (ЭУВТ) в виде монотерапии и комбинации с АОТ. 100 пациентов были рандомно разделены на три группы.

Сравнительный групповой анализ.

1. Комбинированная терапия АОТ и ЭУВТ, независимо от выбора активатора, по отношению к группе с монотерапией ЭУВТ, статистически значимо улучшает ЭФ, согласно SEP, EHS, ФДГ сосудов полового члена ($p>0,05$).
2. Следует рекомендовать использование ЭУВТ в качестве активатора АОТ при отсутствии противопоказаний на основании проведенных исследований.

Переходя к болезни Пейрони, стоит отразить имеющиеся немногочисленные клинические исследования по применению АОТ при этом заболевании, в которых отражены результаты, и отмечены уменьшение угла искривления полового члена, снижение плотности кальцинатов и фиброза, а также купирование болевого синдрома.

В основу собственного клинического исследования, о котором рассказала Майя Владимировна, были положены результаты диагностики лечения 40 пациентов, которых разделили на две группы. Был установлен диагноз болезни Пейрони по данным УЗИ полового члена, произведена верификация фиброзных бляшек и/или кальцинатов и/или искривления полового члена. Также критерием включения выступал отказ от оперативного лечения даже при наличии показаний.

Первая группа — 20 человек, которым проводилась ЭУВТ на половой член, зону фиброза и/или кальцинированные бляшки при сочетании болезни Пейрони с эректильной дисфункцией, довольно длительно ЭУВТ выполнялась на мышцы, участвующие в акте эрекции, билатерально два раза в неделю на протяжении шести недель.



Во вторую группу были включены тоже 20 пациентов – отличие от первой группы заключалось в том, что в первый визит дополнительно выполняли инъекции в половой член, зону фиброза и/или кальцинированные бляшки со всех сторон с последующей активацией ЭУВТ. При сочетании эректильной дисфункции с болезнью Пейрони выполняли дополнительные инъекции аутоплазмы и ЭУВТ в мышцы, участвующие в акте эрекции.

Группы были сопоставимы по возрасту и длительности заболевания. В обеих группах преобладали пациенты с перенесенной ранее травмой полового члена, в шести случаях наблюдалась идиопатическая форма болезни Пейрони, в одном случае болезнь Пейрони была ассоциирована с контрактурой Дюпюитрена.

Всем пациентам на нулевой и шестидесятый день проводилось УЗИ полового члена, измерялся угол искривления полового члена, давались опросники, применялась визуально-аналоговая шкала при эрекции и половом контакте, использовался опросник при болезни Пейрони. У пациентов в сочетании с эректильной дисфункцией дополнительно оценивали опросники МИЭФ и шкалы твердости эрекции, также брали анализ на общий тестостерон крови и проводили томографию сосудов полового члена.

В обеих группах зафиксировано значимое купирование болевого синдрома. Межгрупповой анализ демонстрирует значимую эффективность комбинированной терапии, предложенные методы эффективны.

- В первой группе у пяти пациентов отмечается уменьшение количества кальцинатов, у одного пациента они полностью исчезли. Фиброз полового члена у одного пациента исчез полностью.
- Во второй группе у четырех пациентов отмечается уменьшение количества кальцинатов, у двух пациентов зона фиброза заменилась кальцином, у одного множественные кальцинаты были фрагментированы. Фиброз полового члена у трех пациентов исчез полностью.

Как можно заключить, ЭУВТ эффективнее уменьшает фиброз полового члена. В обеих группах уменьшился угол искривления полового члена. В первой группе у пяти мужчин болезнь Пейрони сочеталась с эректильной дисфункцией, ■

во второй группе — у семи. Комбинированная терапия статистически значимо улучшает эректильную функцию, согласно шкале твёрдости эрекции.

Монотерапия ЭУВТ также улучшает все показатели эректильной функции, однако, по результатам исследования, изменения не значимы.

В заключение Майя Владимировна сделала ряд выводов:

1. Монотерапия ЭУВТ значимо купирует болевой синдром и симптомы БП ($p < 0,05$), что коррелирует с рекомендациями EAU22, значимо уменьшается угол искривления полового члена ($p < 0,05$), значимо уменьшается площадь фиброза ($p < 0,05$).

2. Комбинированная терапия АОТ с ЭУВТ также статистически значимо уменьшает выраженность болевого синдрома и симптомов БП ($p < 0,05$), значимо уменьшается угол искривления полового члена ($p < 0,05$), значимо уменьшается площадь фиброза ($p < 0,05$).

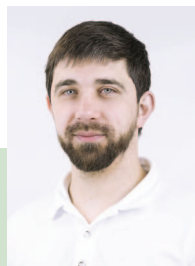
3. АОТ с ЭУВТ, по отношению к группе с монотерапией ЭУВТ, статистически значимо уменьшает выраженность болевого синдрома, согласно ВАШ при эрекции и половом контакте ($p < 0,001$), а также эффективнее уменьшает площадь фиброза при УЗИ полового члена ($p = 0,003$).

4. АОТ с ЭУВТ статистически значимо корректируют сопутствующую ЭД ($p < 0,05$). ■

Материал подготовлен Болдыревой Ю.Г.



Инциденталомы яичка. Диагностика, тактика ведения



Э.М. Мамижев

К.м.н., онколог, уролог ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова»
МЗ РФ, Санкт-Петербург

В ходе 969-го заседания Санкт-Петербургского научного общества урологов им. С.П. Федорова врач-онколог, уролог, к.м.н. Эльдар Мухамедович Мамижев рассказал о способах диагностики новообразований яичка у мужчин с нарушениями фертильности.

Сегодня многие авторы в литературе акцентируют внимание на негативных тенденциях в мужском репродуктивном здоровье. Эти проблемы включают в себя плохое качество спермы, возрастающее количество случаев гипоспадии и крипторхизма. Многие из этих факторов способны влиять на клетки Лейдига и Сертоли, тем самым усугубляя нарушения репродуктивной функции. По этим причинам в медицинском сообществе возрастает интерес к мужскому репродуктивному здоровью [Skakkebaek N. E, *Human Reproduction*, 2001].

Все перечисленные симптомы — герминальноклеточная неоплазия in situ (GNIS), крипторхизм, бесплодие, гипоспадия — являются проявлениями одного синдрома, а именно: дисгенезии яичек.

GNIS образуется в результате нарушения процессов дифференцировки эмбриональных плюрипотентных стволовых клеток в сперматогенные (гоноциты) и, как правило, является состоянием-предшественником инвазивных опухолей, имеет те же хромосомные мутации что и при гипогонадизме, бесплодии и эректильной дисфункции. Стоит отметить тот факт, что уже в прооперированном яичке наличие GNIS может существенно влиять на тактику лечения и наблюдения за пациентом [Matsumoto Y. *Andrology*, 2010]. ■

В паренхиме неопустившегося яичка при крипторхизме могут определяться микрокальцинаты и скопления недифференцированных канальцев, тем самым повышая риск развития герминогенных опухолей яичка практически на 7%. При этом, как отметил Эльдар Мухамедович, все пациенты, которые имеют крипторхизм, должны быть предупреждены о необходимости самообследования и регулярном наблюдении у уролога [Giwerctan A. et al., J Urol, 1989].

Как правило, у пациентов, которые обращаются по поводу бесплодия, на УЗИ выявляются микрокальцинаты. На сегодняшний день, по мнению большинства авторов, наличие микрокальцинатов увеличивает риск развития герминогенных опухолей яичка в 16 раз. Таким пациентам также необходимо рекомендовать активное динамическое наблюдение и самообследование с наблюдением уролога не реже чем один раз в год [Pedersen M. et al., Urol Nephrol, 2016].

Бесплодие является фактором риска развития герминогенных опухолей по той причине, что на фоне гипотрофии яичка у пациентов зачастую имеется развитие внутритротоковой герминогенной неоплазии, и наблюдаются микрокальцинаты. Также выявляются инциденталомы яичка при УЗИ мошонки [Wardle J. et al., Prev Med, 1994; Eifler J. B. et al., J Urol, 2008].

Одним из основных методов диагностики опухоли яичка является УЗИ, обязательно высокочастотное (>10 МГц) [Mancini M. et al., Hum Reprod 2007; Pedersen M. R. et al., Acta Radiol, 2019]. При УЗИ определяются:

- локализация образования;
- объем и анатомическое расположение опухоли;
- характеристики контралатерального яичка.

В мультипараметрическое УЗИ входят:

- В-режим — с его помощью оцениваются патология, форма, ориентация, эхогенность, контуры и включения);
- доплеровские режимы (ЦДК ЭДК): кровоснабжение, скорость потока венозных и артериальных сосудов;



- эластография — плотность диффузных и очаговых изменений;
- контрастно-усиленное ультразвуковое исследование (КУУЗИ) — предоставляет возможность оценки перфузии выявленного очага.

При обследовании на предмет герминогенных опухолей яичка, как правило, не возникает проблем с крупными пальмируемыми новообразованиями. Однако инциденталом яичка — это асимптоматическое непальпируемое образование, зачастую гипоехогенной структуры, размером менее 1 см, наблюдаемое при нормальном уровне онкомаркеров.

Эльдар Мухамедович привел результаты ряда скрининговых исследований, дающих представление об уровне выявляемости инциденталом [Hortsman W. G. et al., 2004; Ye L. et al., 1999; Powell T. M. et al., 2006; Avci A. et al., *Int J Urol*, 2008; Eifler J. B. et al., *J Urol*, 2008]. Общее число обследованных пациентов в них превысило 8400 человек. Как правило, у здоровых пациентов наблюдалось небольшое количество инциденталом, однако практически половина пациентов, которых взяли на скрининг с бесплодием, уже имели непальпируемые образования. При этом выявляемость герминогенных опухолей при инциденталомах в целом соответствует уровню заболеваемости герминогенными опухолями на сегодняшний день, поэтому, как подчеркнул Эльдар Мухамедович, важно уделять особое внимание диагностике каждого пациента.

На сегодня стандартной тактики по лечению инциденталомы нет, однако большинство авторов основываются на размере 5 мм как критерии. Если новообразование менее 5 мм, то в ряде случаев без наличия роста возможно оставить пациента под активным наблюдением. Однако при этом сохраняется необходимость в бдительном контроле и определении онкомаркеров, а также выполнении УЗИ мошонки не менее чем один раз в шесть месяцев. При образовании размером более 5 мм пациенту предлагают резекцию яичка. По результатам гистологического заключения принимается решение о дальнейшей орхиэктомии.

При этом важно, что выполнение биопсии или резекции яичка должно выполняться строго в специализированных учреждениях, при наличии операционного микроскопа и с качественным аппаратом УЗИ. ■

В заключение Эльдар Мухамедович сделал ряд основных выводов.

- Интрапаренхиматозные образования яичка даже небольших размеров требуют внимания урологов-андрологов первичного звена.
- Необходима обязательная консультация онколога.
- Все образования необходимо расценивать как потенциально злокачественные, пока не будет доказано обратное.
- Важно проведение мутидисциплинарной комиссии с опытом ведения данной патологии. ■

Материал подготовила Болдырева Ю.Г.



<https://doi.org/10.29188/2222-8543-2021-14-3-164-169>

Оценка сексуальной функции женщин с первичным синдромом болезненного мочевого пузыря

Для цитирования: Кузьмин И.В., Игнашов Ю.А., Слесаревская М.Н., Аль-Шукри С.Х. Оценка сексуальной функции женщин с первичным синдромом болезненного мочевого пузыря. Экспериментальная и клиническая урология 2021; 14(3): 164-169; <https://doi.org/10.29188/2222-8543-2021-14-3-164-169>

И.В. Кузьмин, Ю.А. Игнашов, М.Н. Слесаревская, С.Х. Аль-Шукри
ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России (Санкт-Петербург)

Первичный синдром болезненного мочевого пузыря (ПСБМП), известный также как интерстициальный цистит/синдром болезненного мочевого пузыря, – заболевание, сопровождающееся существенным ухудшением качества жизни. Это связано не только с наличием постоянной боли в области мочевого пузыря и расстройств мочеиспускания, но и с психоэмоциональными нарушениями и сексуальными дисфункциями.

Первичный синдром болезненного мочевого пузыря (ПСБМП), известный также как интерстициальный цистит/синдром болезненного мочевого пузыря – хроническое заболевание, характеризующееся болью в мочевом пузыре, поллакиурией и императивными позывами на мочеиспускание в отсутствие инфекционного или органического поражения мочевых путей [1]. Подавляющее большинство больных – женщины трудоспособного и социально активного возраста, среди которых частота ПСБМП достигает 300 на 100 000 человек [2]. Возраст появления первых симптомов заболевания варьирует в широком диапазоне, но чаще всего приходится на 30-50 лет [1, 3]. Не представляя непосредственной опасности для жизни, ПСБМП приводит к существенному ухудшению ее качества, что связано не только с наличием боли в мочевом пузыре и расстройствами мочеиспускания, но и с психоэмоциональными нарушениями и сексуальными дисфункциями [4-6]. В этой связи диагностика и лечение тазовой боли у женщин представляют собой важную социальную проблему [7].

ПСБМП всегда сопровождается в той или иной степени выраженности психоэмоциональными расстройствами, проявляющимися главным образом ■

тревожно-депрессивной симптоматикой [8]. Установлено, что степень психоэмоциональных нарушений напрямую зависит от выраженности клинических проявлений ПСБМП [8, 9]. У женщин с тазовыми болями резко снижается самооценка, формируется негативный эмоциональный фон и значительно реже отмечается удовлетворение от сексуальной жизни [7].

Сексуальные дисфункции занимают одно из центральных мест в ряду клинических проявлений ПСБМП. Нарушения в данной сфере выявляют у 80-90% женщин с дизурией независимо от вызвавшей ее причины, причем на фоне проводимого лечения ПСБМП сексуальная функция улучшается [10, 11].

Современная классификация женских сексуальных расстройств включает нарушения сексуального влечения и возбуждения, оргазмическую дисфункцию, а также болевые сексуальные расстройства – вагинизм и диспареунию, под которой понимают появление дискомфорта или болевых ощущений перед, во время или после полового акта при отсутствии вагинизма [12]. Клинически диагноз «сексуальная дисфункция» устанавливается в тех случаях, когда ее проявления наблюдаются в течение, как минимум, 3 месяцев, и оказывают отрицательное влияние на психоэмоциональное состояние больных [13].

Изучению сексуальных расстройств у женщин с тазовыми болями и, в частности, с мочепузырным болевым синдромом посвящено значительное число исследований. Большинство авторов указывают на высокую частоту сексуальных дисфункций у данной категории больных и диспареунию как самое частое из этих расстройств [6, 14-17]. По данным L.M. Bogart и соавт., те или иные нарушения в сексуальной сфере имеют 90% женщин с ПСБМП [6]. Частоту диспареунии у женщин с тазовыми болями оценивают в диапазоне от 50% до 87,2% [14-17]. Нервно-эмоциональные и сексуальные нарушения у женщин с этим заболеванием в значительной степени связаны с опасением появления боли во время полового акта. По данным К.М. Peters и соавт., на наличие страха возникновения боли и непосредственно наличия боли во время полового акта указали, соответственно, 50,2% и 67,2% женщин с ПСБМП [18]. Вследствие этого женщины с ПСБМП часто снижают половую активность или полностью прекращают половую жизнь. Так, в исследовании Р. Gupta и соавт.

было установлено, что до 54% женщин с ПСБМП избегали полового акта со своими партнерами [19]. Н.С. Уоон и соавт. исследовали сексуальную активность женщин с ПСБМП и обнаружили отрицательную корреляционную связь выраженности боли и расстройств мочеиспускания с частотой половых контактов [20].

Помимо диспареунии у женщин с ПСБМП наблюдается также снижение полового влечения, нарушение оргазма (ан• и дизоргазмия) и lubricации [19]. В то же время в ряде исследований указывается, что качество жизни больных с ПСПБМП зависит главным образом от выраженности боли, длительности заболевания и возраста пациентов, в то время как сексуальные нарушения у данной категории больных отходят на второй план [21].

ПСБМП является диагнозом исключения, поэтому пациенты обычно проходят долгий путь, обращаясь к врачам различных специальностей, прежде чем удастся установить этот диагноз. Достаточно часто у таких пациенток ошибочно трактуют боль в области малого таза, половых органов, а также дискомфорт или невозможность полового акта как проявление в первую очередь гинекологических заболеваний, например эндометриоза, что затрудняет проведение эффективного и своевременного лечения [22].

Несмотря на возрастающее с каждым годом внимание медицинского сообщества к проблеме хронических тазовых болей у женщин, в том числе с ПСБМП, многие аспекты остаются недостаточно изученными. Одним из таких вопросов являются сексуальные дисфункции у женщин с ПСБМП. В частности, нет полной ясности относительно связи выраженности половых расстройств и интенсивности болевых ощущений и расстройств мочеиспускания, возрастных аспектов сексуальных нарушений и ряд других. Это обстоятельство послужило основой для проведения настоящего исследования.

Цель исследования

Оценить распространенность, характер и степень выраженности сексуальных дисфункций у женщин с ПСБМП. ■

Материалы и методы

Под наблюдением находились 75 женщин с диагнозом ПСБМП, подтвержденным согласно критериям Международного общества по изучению синдрома болезненного мочевого пузыря (ESSIC) [24]. Средний возраст пациенток составил $42,4 \pm 3,1$ лет. Больные с ПСБМП составили основную группу (1-ю группу). Критериями включения в настоящее исследование были возраст больных 18 лет и старше, сексуальная активность с частотой не менее одного полового акта в неделю, наличие жалоб на боль и/или дискомфорт в области мочевого пузыря, нижней части живота и/или в урогенитальной области, учащенное мочеиспускание в дневное и/или в ночное время продолжительностью не менее 6 месяцев, а также подписанное информированное согласие на участие в исследовании. Пациенты с ПСБМП, которые не вели половую жизнь, в настоящее исследование не включались.

Всем больным было проведено комплексное общемурологическое обследование, включавшее в себя сбор жалоб, анамнеза жизни и заболевания, физикальное обследование, лабораторные исследования, в том числе бактериологическое исследование мочи, ультразвуковое исследование (УЗИ) органов мочевыделительной системы. Каждой пациентке выполняли цистоскопию под общим обезболиванием для определения степени изменений стенки мочевого пузыря [24]. Всем больным проводили гинекологическое и неврологическое обследование, по показаниям выполняли магнитно-резонансную томографию органов малого таза. Выраженность клинических проявлений ПСБМП оценивали на основании 10-балльной визуальной аналоговой шкалы боли в мочевом пузыре (ВАШ-10), опросников «Шкала симптомов тазовой боли, императивного, учащенного мочеиспускания» (Pelvic Pain and Urgency/Frequency Patient Symptom Scale, PUF Scale), имеющего валидизированную русскоязычную версию, и «Индекс симптомов интерстициального цистита О'Лири-Санта» (O'Leary-Sant Interstitial Cystitis Symptoms Index, ICSI) [25-26].

Сексуальную функцию женщин с ПСБМП оценивали с помощью специализированного опросника «Индекс сексуальной функции женщин» (Female



Sexual Function Index, FSFI) [27]. Анкета FSFI состоит из 19 пунктов, которые разделены на 6 доменов, соответствующих определенным аспектам сексуальной функции: половому влечению, возбуждению, lubricации, оргазму, общей удовлетворенности половой жизнью и боли (коитальному и/или посткоитальному дискомфорту). Диапазон ответов на вопросы анкеты варьирует от минимального значения 2 баллов (наиболее выраженная сексуальная дисфункция) до максимального значения 36 баллов (проявления сексуальной дисфункции отсутствуют). В качестве порогового значения считали 26,55 баллов – сумма баллов менее этого значения указывала на наличие сексуальной дисфункции [14].

Контрольную (2-ю) группу составили 75 сексуально активных женщин в возрасте 18 лет и старше (средний возраст $41,8 \pm 2,9$ лет), у которых отсутствовали какие-либо заболевания, проявляющиеся болями в области мочевого пузыря и дизурическими расстройствами.

Анализ результатов исследования проводили в соответствии со стандартными алгоритмами вариационной статистики с помощью пакета программ STATISTICA 10 En (StatSoft, Inc.). Для анализа между парами показателей, представленных только числовыми величинами, использовали методы корреляционного анализа – линейную корреляцию Пирсона, нелинейный коэффициент корреляции Спирмена и критерий Стьюдента. Статистически значимым считалось различие $p < 0,05$.

Результаты

Результаты анкетирования больных 1-й (основной) и 2-й (контрольной) групп представлены в таблице 1. Анализ полученных данных свидетельствует о достоверных и выраженных различиях между показателями в основной и контрольной группах при ответах на вопросы всех использованных нами опросников.

Общая оценка сексуальной функции по анкете FSFI у больных с ПСБМП была достоверно ниже, чем в контрольной группе. У пациенток основной группы средний балл по опроснику FSFI составил $16,5 \pm 4,4$, в то время ■

как в контрольной группе – $30,5 \pm 4,2$ баллов. Принимая в качестве критерия наличия сексуальной дисфункции сумму баллов по FSFI $\leq 26,55$, у 69 (92%) из 75 больных с ПСБМП были выявлены те или иные нарушения сексуальной функции. В контрольной группе таких женщин оказалось 24, что составило 32% от всех женщин данной группы.

Таблица 1. Результаты анкетирования и оценки дневников мочеиспускания женщин 1-й и 2-й групп (n=150)

Table 1. Results of the questionnaire survey and assessment of urination diaries for women in groups 1 and 2 (n=150)

Опросник Questionnaire	1-я группа 1st group (n=75)	2-я группа 2nd group (n=75)	P
PUF Scale, баллы PUF Scale score	$19,4 \pm 2,3$	$2,9 \pm 1,8$	0,01
ICSI, баллы ICSI score	$16,1 \pm 1,2$	$7,3 \pm 1,3$	0,01
FSFI, баллы FSFI score	$16,5 \pm 4,4$	$30,5 \pm 4,2$	0,01
BALL-10, баллы VAS-10 score	$5,2 \pm 1,1$	$1,7 \pm 0,8$	0,01
Число мочеиспусканий за 3 суток The number of urinations in 3 days	$37,6 \pm 4,7$	$21,3 \pm 5,3$	0,02

Согласно результатам заполнения опросника FSFI самым частым проявлением сексуальной дисфункции у женщин с ПСБМП была боль (или дискомфорт), связанная с половым актом. На ее наличие указали 54 (72%) женщин с ПСБМП, тогда как в контрольной группе таковых было только 19 (25,3%) человек, различие с основной группой статистически достоверно ($\chi^2=32,7$; $p<0,001$). Аналогичная тенденция отмечена и для других составляющих сексуальной функции – полового влечения, возбуждения, lubricации, оргазма и общей удовлетворенности половой жизнью: для всех указанных доменов значения в основной группе значения были достоверно ниже, чем в контрольной (табл. 2).

Таблица 2. Показатели сексуальной функции по результатам заполнения опросника FSFI женщинами 1-й и 2-й групп (n=150)

Table 2. Sexual function indicators according to the results of filling out the FSFI questionnaire by women of the 1st and 2nd groups (n=150)

Домены Domain	1-я группа 1st group (n=75)	2-я группа 2nd group (n=75)	P
Половое влечение, баллы Desire, score	2,8±0,4	5,1±1,3	0,02
Чувствительность и возбуждение, баллы Arousal, score	2,5±0,9	4,7±1,2	0,03
Любрикация, баллы Lubrication, score	2,9±1,3	5,1±0,7	0,02
Оргазм, баллы Orgasm, score	2,3±0,8	4,9±1,1	0,04
Общая удовлетворенность половой жизнью, баллы Satisfaction, score	2,9±0,7	4,3±1,3	0,02
Дискомфорт/боль, баллы Pain, score	3,1±1,1	6,4±1,0	0,01
Сумма баллов Total score	16,5± 4,4	30,5±4,2	0,02

В связи с тем, что сексуальная функция в значительной степени зависит от возраста женщин, мы сравнили результаты заполнения опросника FSFI женщинами с ПСБМП разных возрастных групп. Так, у пациенток всех возрастных групп домен «Дискомфорт/боль» имел наименьшее количество баллов по сравнению с остальными доменами, причем сумма баллов по нему была меньше у женщин более старшего возраста. Подобная тенденция была отмечена и для всех остальных 5 составляющих сексуальной функции женщин, что свидетельствовало об ее ухудшении с возрастом (табл. 3).

Следующим этапом нашего исследования было проведение корреляционного анализа между результатами оценки сексуальной функции женщин ■

с ПСБМП по опроснику FSFI и выраженностью клинических проявлений заболевания, оцениваемых по анкетам PUF Scale, ICSI и ВАШ-10. Оказалось, что степень нарушения половой функции достоверно ($p<0,05$) коррелирует с интенсивностью симптоматики ПСБМП по опросникам PUF Scale ($r=0,94$), ICSI ($r=0,69$) и ВАШ-10 ($r=0,73$).

Таблица 3. Показатели сексуальной функции по результатам заполнения опросника FSFI у женщин с ПСБМП разных возрастных групп (n=75)

Table 3. Indicators of sexual function according to the results of filling out the FSFI questionnaire in women with PBPS of different age groups (n=75)

Домены Domain	Возраст (лет) Age (years)			
	19-29, n=26 (34,6%)	30-44, n=39 (52,4%)	45-59, n=6 (8%)	>60, n=3 (4%)
Половое влечение, баллы Desire, score	3,1±0,3	2,7±0,5	2,1±0,4	1,7±0,5
Чувствительность и возбуждение, баллы Arousal, score	3,6±0,7	3,3±0,5	3,2±0,2	2,2±0,9
Любрикация, баллы Lubrication, score	3,3±0,4	3,1±0,3	2,6±0,6	2,5±0,4
Оргазм, баллы Orgasm, score	3,7±0,8	3,2±0,5	3,1±0,4	2,1±0,8
Общая удовлетворенность половой жизнью, баллы Satisfaction, score	3,3±0,2	3,0±0,1	3,1±0,2	2,7±0,5
Дискомфорт/боль, баллы Pain, score	2,9±0,7	2,5±0,3	2,2±0,9	2,1±0,5
Сумма баллов Total score	18,6±1,2	17,3±1,5	16,5±1,1	15,3±1,8

Обсуждение

Результаты проведенного нами исследования подтверждают существенное ухудшение сексуальной функции у женщин с ПСБМП, причем отмечено влияние заболевания на все ее составляющие. Наличие различной степени выраженности нарушений сексуальной функции обнаружено у 92% обследованных



нами женщин с ПСБМП. Данное значение совпадает с данными других авторов. Так, А. Agrawal и соавт. указали на частоту сексуальных дисфункций в 90,6% среди индийских женщин с мочепузырным болевым синдромом [28].

Самым частым расстройством была диспареуния, которая выявлена у 72% пациенток с мочепузырным болевым синдромом, что представляется достаточно высоким значением. В других исследованиях, посвященных данной теме, разброс частоты диспареунии при ПСБМП весьма значителен – 50%, 61%, 65,2%, 72%, 87,2% [14-17, 28]. Такой широкий диапазон значений частоты диспареунии в указанных исследованиях связан, по нашему мнению, с разной методологией и различающейся выборкой больных.

Результаты настоящего и ряда других исследований указывают на боль при половом акте как самую частую и значимую сексуальную дисфункцию у женщин с ПСБМП. В этой связи представляется важным, что связанные с сексуальной активностью боли часто сопровождаются появлением чувства страха перед пенетрацией. В свою очередь психоэмоциональные нарушения могут провоцировать развитие гипертонуса мышц тазового дна, что затрудняет проникновение полового члена во влагалище, вызывает травматизацию стенки и приводит к еще большим болевым ощущениям. Таким образом, получается своего рода «замкнутый круг» [18].

Общая оценка сексуальной функции женщин с ПСБМП практически совпадает с результатами, представленными другими авторами. В нашем исследовании сумма баллов по анкете FSFI у женщин с ПСБМП равнялась в среднем $16,5 \pm 4,4$, в исследовании В. Gardella и соавт. – $16,8 \pm 8,7$, в исследовании А. Agrawal и соавт. – $18,7 \pm 4,5$, в исследовании D.P. Ottem и соавт. – $20,2 \pm 9,6$ [16-17, 28].

Отмечено ухудшение сексуальной функции женщин с ПСБМП старших возрастных групп, что совпадает с данными других авторов и отражает общую тенденцию для женщин и в отсутствие тазовых болей [29, 30].

В настоящем исследовании установлено наличие достоверной положительной корреляционной связи между числовыми значениями самостоятельной ■

оценки пациентами симптоматики ПСБМП, отражающими выраженность заболевания, по опросникам PUF Scale и ICSI, а также интенсивности болевого синдрома по ВАШ-10 и степенью тяжести сексуальных расстройств по анкете FSFI.

Симптоматика ПСБМП весьма разнообразна. Не только боль и дизурические расстройства негативно влияют на качество жизни больных, важное значение имеет сексуальная дисфункция, являющаяся фактором снижения качества жизни как сама по себе, так и посредством обусловленных ею психоэмоциональных нарушений. Полученные нами данные свидетельствуют о высокой распространенности сексуальных нарушений у женщин с ПСБМП – 92% обследованных больных имели те или иные расстройства. К сожалению, при лечении хронической тазовой боли и, в частности, синдрома болезненного мочевого пузыря, у женщин не всегда должное внимание уделяется восстановлению нормальной сексуальной функции. При этом в силу ложной стыдливости не все пациентки могут обсуждать свои проблемы в этой сфере и обращать внимание врача на их наличие. В этой связи представляется целесообразным на диагностическом этапе всем женщинам с хронической тазовой болью проводить оценку сексуальной функции с помощью опросников FSFI, которые дают адекватное представление о наличии, характере и выраженности сексуальных нарушений.

Выводы

Результаты проведенного исследования свидетельствуют о большой распространенности сексуальных дисфункций женщин с ПСБМП, достигающей 92%. Самой частой дисфункцией во всех возрастных группах женщин с ПСБМП является диспареуния, которую выявили у 72% обследованных пациенток. Наличие болевых ощущений во время полового акта обуславливает развитие и других сексуальных расстройств – снижение сексуального влечения, возбуждение, lubricация, оргазм и удовлетворенность половой жизнью. Таким образом, высокая частота сексуальных дисфункций и существенное влияние на качество жизни женщин с ПСБМП указывает на необходимость проведения дополнительных лечебных мероприятий для восстановления половой функции.



Источники:

1. Engeler D., Baranowski A.P., Bergmans B. Guidelines on chronic pelvic pain [Electronic resource]. Eur. Ass. Urol 2021. URL: <https://uroweb.org/wp-content/uploads/EAU-Guidelines-on-Chronic-Pelvic-Pain-2021.pdf> – P. 22.
2. Hanno P, Lin A, Nordling J, Nyberg L, van Ophoven A, Ueda T, Wein A. Bladder Pain Syndrome Committee of the International Consultation on Incontinence. *Neurourol Urodyn* 2010;29(1):191-198. <https://doi.org/10.1002/nau.20847>.
3. Лоран О.Б., Синякова Л.А., Митрохин А.А., Плесовский А.М., Штейнберг М.Л., Винарова Н.А. Современный взгляд на проблему интерстициального цистита. *Медицинский совет* 2011(11-12):15-19. [Loran OB, Sinyakova LA, Mitrokhin AA, Steinberg ML, Vinarova NA. Modern approach to the treatment of interstitial cystitis. *Medicinskij sovet = Medical Council* 2011(11-12):15-19. (In Russian)].
4. Аль-Шукри С.Х., Кузьмин И.В., Слесаревская М.Н., Соколов А.В., Игнашов Ю.А. Расстройства мочеиспускания у больных с синдромом хронической тазовой боли и лейкоплакией мочевого пузыря. *Урологические ведомости* 2016;6(2):5-10. [Al-Shukri SH, Kuzmin IV, Slesarevskaya MN, Sokolov AV, Ignashov YuA. Disorders of urination in patients with chronic pelvic pain syndrome and bladder leukoplakia. *Urologicheskie vedomosti = Urology reports* 2016;6(2):5-10. (In Russian)]. <https://doi.org/10.17816/uroved625-10>.
5. Tonyali S, Yilmaz M. Sexual Dysfunction in Interstitial Cystitis. *Curr Urol* 2017;11(1):1-3. <https://doi.org/10.1159/000447186>.
6. Bogart LM, Suttrop MJ, Elliott MN, Clemens JQ, Berry SH. Prevalence and correlates of sexual dysfunction among women with bladder pain syndrome/interstitial cystitis. *Urology* 2011;77(3):576-580. <https://doi.org/10.1016/j.urology.2010.10.016>.
7. Сурмач М.Ю. Тазовая боль у женщин как социальная проблема. *Социология* 2010;(4):130-136. [Pelvic pain in women as a social problem. *Sociologija = Sociology* 2010(4):130-136. (In Russian)].
8. Божук Б.С., Степанченко М.С., Асонов Д.А. Тревожно-депрессивные проявления и их связь с соматической симптоматикой у пациентов с интерстициальным циститом. *Запорожский медицинский журнал* 2019;21(2):219-224. [Bozhuk BS, Stepanchenko MS, Assonov DO Anxiety-depressive manifestations and their relationship with somatic symptoms in patients with interstitial cystitis. *Zaporozhye Medical Journal = Zaporozhye Medical Journal* 2019;21(2):219-224. (In Russian)]. <https://doi.org/10.14739/2310-1210.2019.2.161498>.
9. Слесаревская М.Н., Кузьмин И.В., Игнашов Ю.А. Особенности симптоматики и психоэмоционального статуса у женщин с синдромом хронической тазовой боли. *Урологические ведомости* 2015;5(3):16-19. [Slesarevskaya MN, Kuzmin IV, Ignashov YuA. Characteristics of symptoms and psychosomatic status in women with chronic pelvic pain syndrome. *Urologicheskie vedomosti = Urology reports* 2015;5(3):16-19. (In Russian)]. <https://doi.org/10.17816/uroved5316-19>.
10. Коган М.И., Калинин С.Ю., Авадиева Н.Э. Сексуальные дисфункции у женщин с симптомами раздражения нижних мочевых путей: новая область урогинекологических исследований. *Проблемы женского здоровья* 2008;3(4):14-17. [Kogan MI, Kalinichenko SYu, Avadiyeva NE Sexual

dysfunction in women with symptoms of irritation of lower urinary tract: new field of urogynecological researches. *Problemy zhenskogo zdorov'ya* =Problems of Women Health 2008;3(4):14-17. (In Russian)].

11. Сивков А.В., Ромих В.В., Захарченко А.В., Пантелеев В.В., Архиреев А.С., Пантелева М.В., Ромих Ф.Д. Состояние сексуальной функции у пациентов с нейрогенной гиперактивностью мочевого пузыря до и после лечения ботулиническим токсином типа А. *Экспериментальная и клиническая урология* 2016(2):88-93. [Sivkov AV, Romih VV, Zaharchenko AV, Panteleev VV, Arhireev AS, Panteleeva MV, Romih AD The state of sexual function in patients with neurogenic overactive bladder before and after treatment with botulinum toxin type A. *Eksperimental'naya i klinicheskaya urologiya*=Experimental and Clinical Urology 2016(2):88-93. (In Russian)].

12. Basson R, Wierman ME, van Lankveld J, Brotto L. Summary of the recommendations on sexual dysfunctions in women. *J Sex Med* 2010 Jan;7(1 Pt 2):314-26. <https://doi.org/10.1111/j.1743-6109.2009.01617.x>.

13. McCabe MP, Sharlip ID, Atalla E, Balon R, Fisher AD, Laumann E, Lee SW, Lewis R, Segraves RT. Definitions of Sexual Dysfunctions in Women and Men: A Consensus Statement From the Fourth International Consultation on Sexual Medicine 2015. *J Sex Med* 2016;13(2):135-143. <https://doi.org/10.1016/j.jsxm.2015.12.019>.

14. Айриянци И.Р., Язубов М.И Синдром хронической тазовой боли: психопатологический и сексопатологический аспекты. *Психиатрия, психотерапия и клиническая психология* 2019;10(4):696-706 [Airiyants IR, Yagubov MI The syndrome of chronic pelvic pain: Psychopathological and sexopathological aspects. *Psikhiatriya, psikhoterapiya i klinicheskaya psikhologiya*=Psychiatry psychotherapy and clinical psychology = Psychiatry, psychotherapy and clinical psychology 2019;10(4):696-706. (In Russian)].

15. Lee MH, Chen WC, Chiu CD, Wu HC. Dyspareunia and chronic pelvic pain in patients with interstitial cystitis/bladder pain syndrome. *Urol Sci* 2015(26):206-220.

16. Ottem DP, Carr LK, Perks AE, Lee P, Teichman JM. Interstitial cystitis and female sexual dysfunction. *Urology* 2007;69(4):608-610. <https://doi.org/10.1016/j.urology.2006.12.024>.

17. Gardella B, Porru D, Nappi RE, Daccò MD, Chiesa A, Spinillo A. Interstitial cystitis is associated with vulvodinia and sexual dysfunction – a case-control study. *J Sex Med* 2011;8(6):1726-1734. <https://doi.org/10.1111/j.1743-6109.2011.02251.x>.

18. Peters KM, Killinger KA, Carrico DJ, Ibrahim IA, Diokno AC, Graziottin A. Sexual function and sexual distress in women with interstitial cystitis: a case-control study. *Urology* 2007;70(3):543-547. <https://doi.org/10.1016/j.urology.2007.04.037>.

19. Gupta P, Gaines N, Sirls LT, Peters KM. A multidisciplinary approach to the evaluation and management of interstitial cystitis/bladder pain syndrome: an ideal model of care. *Transl Androl Urol* 2015;4(6):611-9. <https://doi.org/10.3978/j.issn.2223-4683.2015.10.10>.

20. Yoon HS, Yoon H. Correlations of interstitial cystitis/painful bladder syndrome with female sexual activity. *Korean J Urol* 2010;51(1):45-49. <https://doi.org/10.4111/kju.2010.51.1.45>.

21. Tripp DA, Nickel JC, Fitzgerald MP, Mayer R, Stechyson N, Hsieh A. Sexual functioning, catastrophizing, depression, and pain, as predictors of quality of life in women with interstitial cystitis/painful

bladder syndrome. *Urology* 2009;73(5):987-992. <https://doi.org/10.1016/j.urology.2008.11.049>.

22. Stanford EJ, Koziol J, Feng A. The prevalence of interstitial cystitis, endometriosis, adhesions, and vulvar pain in women with chronic pelvic pain. *J Minim Invasive Gynecol* 2005;12(1):43-49. <https://doi.org/10.1016/j.jmig.2004.12.01>.

23. van de Merwe JB, Nordling J, Bouchelouche P, Bouchelouche K, Cervigni M, et al. Diagnostic criteria, classification, and nomenclature for painful bladder syndrome/interstitial cystitis: an ESSIC proposal. *Eur Urol* 2008;53(1):60-67. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2007.09.01912>.

24. Слесареvская М.Н., Игнашов Ю.А., Кузьмин И.В. Современные подходы к диагностике синдрома болезненного мочевого пузыря. *Урологические ведомости* 2017;7(2):25-30. [Slesarevskaya MN, Ignashov YuA, Kuzmin IV. Current approaches to the diagnostic of bladder pain syndrome. *Urologicheskie vedomosti = Urology reports* 2017;7(2):25-30. (In Russian)]. <https://doi.org/10.17816/uroved7225-30>.

25. Аль-Шукри С.Х., Кузьмин И.В., Слесареvская М.Н., Игнашов Ю.А. Применение русскоязычной версии шкалы симптомов тазовой боли, urgencyности и частоты мочеиспускания (PUF Scale) у больных с синдромом болезненного мочевого пузыря. *Урологические ведомости* 2017;7(2):5-9. [Al-Shukri SH, Kuzmin IV, Slesarevskaya MN, Ignashov YuA. Use of the Russian version of pelvic pain and urgency/frequency patient symptom scale (PUF scale) in patients with the bladder pain syndrome. *Urologicheskie vedomosti = Urology reports* 2017;7(2):5-9. (In Russian)]. <https://doi.org/10.17816/uroved725-9>.

26. O'Leary MP, Sant GR, Fowler FJ Jr, Whitmore KE, Spolarich-Kroll J. The interstitial cystitis symptom index and problem index. *Urology* 1997;49(5A Suppl):58-63. [https://doi.org/10.1016/s0090-4295\(99\)80333-1](https://doi.org/10.1016/s0090-4295(99)80333-1).

27. Rosen R, Brown C, Heiman J, Leiblum S, Meston C, Shabsigh R, Ferguson D, D'Agostino R Jr. The Female Sexual Function Index (FSFI): a multidimensional self-report instrument for the assessment of female sexual function. *J Sex Marital Ther* 2000;26(2):191-208. <https://doi.org/10.1080/009262300278597>.

28. Agrawal A, Tripathy S, Kumar D. Sexual dysfunction in women with interstitial cystitis/bladder pain syndrome: A case-control study. *Indian J Urol* 2020;36(3):212-215. https://doi.org/10.4103/iju.IJU_145_20.

29. Стеняева Н.Н., Хритинин Д.Ф., Чаусов А.А., Сухих Г.Т. Распространенность и структура сексуальных дисфункций у женщин при обращении в гинекологическую клинику. *Акушерство и гинекология* 2017(3):101-107. [Stenyaeva NN, Khritinin DF, Chausov AA, Sukhikh GT. Prevalence and patterns of sexual dysfunctions in women visiting a gynecology clinic. *Akusherstvo i Ginekologiya = Obstetrics and Gynecology* 2017(3):101-107. (In Russian)]. <https://doi.org/10.18565/aig.2017.3.101-7>.

30. Федорук А.С., Зайцев В.И., Степанченко М.С., Илюк И.И. Изменения сексуальной функции у женщин с интерстициальным циститом/хронической тазовой болью. *Урология* 2019;23(1):23-28. [Fedoruk OS, Zaitsev VI, Stepanchenko MS, Iliuk II Changing sexual function in women with interstitial cystitis/chronic pelvic pain. *Urologiya = Urologiia* 2019;23(1):23-28. (In Russian)]. <https://doi.org/10.26641/2307-5279.23.1.2019.161660>.

<https://doi.org/10.29188/2222-8543-2021-14-1-135-139>

Этиология и патогенез острых пиелонефритов у детей

Для цитирования: Шикунова Я.В., Гудков А.В., Бощенко В.С., Селиванов С.П., Исаева С.Н. Этиология и патогенез острых пиелонефритов у детей. Экспериментальная и клиническая урология 2021;14(1):135-139, <https://doi.org/10.29188/2222-8543-2021-14-1-135-139>

Я.В. Шикунова, А.В. Гудков, В.С. Бощенко, С.П. Селиванов, С.Н. Исаева
ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России (Томск)

Острый пиелонефрит у детей занимает ведущее место среди причин госпитализации в урологические стационары, он может быть опасен развитием уросепсиса и летальным исходом. Важно отметить, что 1/3 всех эпизодов пиелонефрита приводит к рубцеванию паренхимы и сморщиванию почки. Широкая распространенность, возможные рецидивы и реинфекции, а также не всегда гладкое течение острых пиелонефритов у детей требует детального эпидемиологического, этиологического и патогенетического анализа развития данного заболевания, что и явилось целью нашего исследования.

Введение

Инфекция мочевыводящих путей (ИМП) является одной из самых распространенных бактериальных инфекций у детей [1, 2]. Перед началом терапии ИМП необходимо провести топическую диагностику, определить локализацию инфекционно-воспалительного процесса: уретрит, цистит или пиелонефрит [3]. В клинической практике принципиально важное значение имеет разделение пиелонефритов по остроте процесса на острый и хронический, а по наличию нарушений уродинамики – на осложненный и неосложненный [4]. Острый пиелонефрит у детей занимает ведущее место среди причин госпитализации детей в урологические стационары, он может быть опасен развитием уросепсиса и летальным исходом [2]. Важно отметить, что 1/3 всех эпизодов пиелонефрита приводит к рубцеванию паренхимы и сморщиванию почки [1]. Широкая распространенность, возможные рецидивы и реинфекции, а также не всегда гладкое течение острых пиелонефритов у детей требует детального эпидемиологического, этиологического и патогенетического анализа развития данного заболевания, что и явилось целью нашего исследования.

Материалы и методы

Нами были детально изучены результаты анамнестических, клинических, лабораторных и инструментальных исследований и особенности течения заболевания у 142 детей, госпитализированных в отделение урологии ОГАУЗ БСМП №2 (г. Томск) с диагнозом острый пиелонефрит за 2018 и 2019 годы. Пациенты были разделены на две группы: первая группа неосложненного пиелонефрита (n^2 119) и вторая группа осложненного пиелонефрита (n^2 23). С целью формирования более однородной выборки критериями исключения из второй группы (осложненного пиелонефрита) были наличие конкрементов в органах мочевыводящей системы и деструктивные формы пиелонефрита, в связи с тем, что упомянутые формы осложненных пиелонефритов имеют свою специфику этиологии, патогенеза и тактики лечения.

Из эпидемиологических данных оценивали пол и возраст детей. В анамнезе учитывали: давность заболевания и наличие возможного причинного (разрешающего) фактора возникновения заболевания. Течение заболевания характеризовали исходя из наличия или отсутствия жалоб и клинических симптомов, изменений в общем анализе крови (ОАК), общем анализе мочи (ОАМ), данных ультразвукографии почек и мочевого пузыря (В-режим, цветная доплерография, линейный и конвекс-ный датчики, Hitachi Aloka, Япония).

Этиологию заболевания устанавливали посредством микробиологического исследования мочи (посев на стандартные среды).

Из первой группы исследования была выделена подгруппа пациентов ($n=41$), у которой брали кровь из кубитальной вены для иммуноферментного анализа (ИФА) методом парных сывороток. Критериями включения в данную подгруппу исследования были: установленный диагноз – острый неосложненный пиелонефрит, отсутствие сопутствующих соматических заболеваний, возраст старше 1 года. Критерием исключения было грудное вскармливание ребенка. Иммуноферментному (ИФА) анализу подвергалась сыворотка венозной крови детей в 1-ые сутки поступления в стационар с целью выявления титра антител классов М, G и А к цитомегаловирусу, к вирусу простого герпеса, к вирусу Эпштейна-Барра-VCA, к *Ureaplasma urealyticum*, к *Chlamydia trachomatis* и к *Mycoplasma hominis*. ■

Статистическую обработку данных проводили методом сравнения пропорций с использованием χ^2 -критерия Пирсона для таблиц сопряженности и t -критерия для сравнения двух пропорций в программе STATISTICA 8.0.

Результаты

Острый неосложненный пиелонефрит чаще развивается у девочек (92,4%), тогда как острый осложненный пиелонефрит почти не имеет корреляции с полом (52,2% девочек против 47,8% мальчиков, $p>0,05$). Средний возраст детей, заболевших острым неосложненным пиелонефритом, составил $10,5\pm 3,4$ лет, группа детей младше 1 года составила 10,1%, с 1 года до 3 лет – 6,7%, старше 3 лет – 83,2%. Острым осложненным пиелонефритом чаще страдают дети младшего возраста (средний возраст в данной группе составил $5,1\pm 2,8$ лет), группа детей младше 1 года составила 43,5 %, с 1 года до 3 лет – 21,7%, старше 3 лет – 34,8%. При остром неосложненном пиелонефрите разницы в частоте воспаления правой, левой или одновременно обеих почек мы не выявили (38,8%, 31,9%, 30,3% соответственно, $p>0,05$).

При остром осложненном пиелонефрите чаще всего были поражены либо обе почки (47,2%), либо левая почка (43,5%), а правая почка была воспалена лишь в единичных наблюдениях (9,3%). Статистически значимых различий в группах с неосложненным и осложненным пиелонефритом по давности заболевания, срокам госпитализации и нормализации температуры тела нами не обнаружено (2,75 и 1,7, 10 и 12, 2,78 и 2 сутки, соответственно, все $p>0,05$).

Острый неосложненный и осложненный пиелонефриты клинически проявлялись болью в поясничной области (45,4% и 26,1% соответственно), болью в животе (33,6% и 21,7% соответственно), болью одновременно в поясничной области и в животе (10,9% и 8,7% соответственно), беспокойством ребенка (10,1% и 43,5% соответственно). Следует отметить, что беспокойство в группе осложненных пиелонефритов встречалось достоверно чаще, чем в группе неосложненных пиелонефритов, а боль в пояснице – достоверно реже. У 5 детей (4,2%) из группы острого неосложненного пиелонефрита присутствовала рвота. Дизурия при остром неосложненном пиелонефрите возникла у 51,3% детей, а при остром осложненном пиелонефрите – у 34,8% ($p>0,05$). Макрогематурия одинаково часто рассматривает-



мых группах при остром неосложненном пиелонефрите она была зарегистрирована у 3 детей (2,5%), а при остром осложненном пиелонефрите – у 1 ребенка (4,3%). Облигатными характеристиками острого пиелонефрита у детей являлись пиурия и протеинурия. Почечного эпителия и цилиндров в ОАМ в рассматриваемых группах выявлено не было. Бактериурия отсутствовала у 5% пациентов обеих групп, которые получали антибиотикотерапию до обращения в стационар.

Признаки пиелонефрита по данным ультразвукового исследования почек и мочевого пузыря, заключающиеся в изменении эхогенности и увеличения размеров паренхимы, были обнаружены в 74,8% наблюдений при остром неосложненном пиелонефрите и в 87% – при остром осложненном пиелонефрите. Общая чувствительность методики составила 76,8%.

Обсуждение

Этиология ИМП и острых пиелонефритов, в частности, является дискуссионной темой среди урологов, инфекционистов и микробиологов во всем мире ввиду подверженности значительным изменениям [5, 6]. Подавляющее число острых неосложненных пиелонефритов в нашем исследовании были вызваны *Escherichia coli* (96,8%), но в 3 (9,7%) наблюдениях данный микроорганизм содержал бета-лактамазы расширенного спектра действия. У 1 (3,2%) пациента причиной острого неосложненного пиелонефрита оказался *Enterococcus faecalis*.

Этиология же острого осложненного пиелонефрита отличалась разнообразием. Привычная для ИМП *Escherichia coli* хотя и заняла первое место по частоте встречаемости, но явилась причиной острого осложненного пиелонефрита лишь у 30,8% пациентов, на втором месте по частоте – *Pseudomonas aeruginosa* (15,4%), на третьем – *Enterococcus faecalis* (11,5%). С одинаковой частотой (7,7%) острый неосложненный пиелонефрит у детей вызывали *Proteus mirabilis*, *Staphylococcus epidermidis*, *Staphylococcus aureus*. По одному наблюдению (3,8%) причинами инфекций были *Proteus mirabilis*, *Morganella morganii*, *Acinobacter spp*, *Klebsiella pneumoniae* и микст *Klebsiella oxitoca*+ *Escherichia coli*.

Проблема лечения пиелонефрита заключается в повышении вирулентности возбудителей [6–8]. Сохранили свою эффективность в отношении выявленной ■

флоры неосложненных пиелонефритов фосфомицин, фурагин, гентамицин, амикацин. Выраженную бактерицидную активность проявили эртапенем, имипенем и цефокситин (резистентность 3,2%). К фурадонину оказались резистентными 6,5% микроорганизмов. К рекомендуемым для этиотропной терапии антибиотикам также следует отнести амоксилав, цефазолин, цефалотин, азтреонам (применим только у детей старше 9 месяцев), левофлоксацин и цiproфлоксацин (противопоказаны детям), цефтазидим и цефтриаксон (резистентность 9,7%). Интересным фактом является то, что цефуроксим, цефотаксим и цефепим показали резистентность в 12,9%, такая резистентность близка к исключению их из препаратов выбора. Самую низкую чувствительность (38,7%) микроорганизмы, вызывающие острый неосложненный пиелонефрит у детей проявили к ампициллину. Чувствительность к антибиотикам выявленной микробной флоры у больных с осложненным пиелонефритом значительно отличалась от группы неосложненного пиелонефрита. Абсолютную эффективность (100%) проявил только амикацин. К фосфомицину проявили чувствительность 90% бактерий, а к цефепиму и эртапенему – 88,5%. Резистентность же бактерий ко всем другим антибиотикам была более 15%.

Неуклонный рост заболеваемости острым пиелонефритом у детей заставляет клиницистов искать причины данного обстоятельства, и, если осложненный пиелонефрит напрямую связан с нарушением уродинамики (например, врожденные аномалии развития) и наличием конкремента, то этиология и патогенез неосложненного пиелонефрита требует более глубокого и тщательного изучения.

Известно, что в патогенезе острого пиелонефрита, помимо причинного микроба, ведущую роль играют нарушения защитных факторов макроорганизма [4]. О роли вирусов и специфических бактерий в этиологии пиелонефрита у детей ученые дискутируют уже более 30 лет, но, в большинстве своем, научные исследования были посвящены осложненным и хроническим формам рассматриваемого заболевания. В связи с этим мы решили изучить иммунологический фон детей, заболевших впервые острым неосложненным пиелонефритом (табл. 1) [9–13].

Только у 6 пациентов группы исследования (16,5%) ИФА крови не выявил патологических изменений. У 9 пациентов (22%) выявлены Ig класса М к *Chlamydia trachomatis*, у 8 (19,5%) пациентов Ig класса G – к *Chlamydia trachomatis*, у 6 (14,6%) – Ig

класса G к *Ureaplasma urealyticum*, у 4 (9,8%) – Ig класса A к *Ureaplasma urealyticum*, 11 (26,8%) детей имели Ig класса A к *Mycoplasma hominis*, а у 6 детей (14,6%) были выявлены Ig класса G к *Mycoplasma hominis*. Микоплазменная, уреаплазменная, хламидийная и вирусная инфекции приводит к снижению как местного, так и общего иммунитета, что может способствовать развитию острого пиелонефрита [14–16]. Безусловно, полученные данные не указывают на этиотропную роль специфической флоры (бактериальной и вирусной) в развитии острого пиелонефрита у детей, в виду того, что все анализы ПЦР мочи у рассматриваемых пациентов были отрицательными, а посев мочи на стерильность выявил бактериальную обсемененность микробами, растущими на стандартных питательных средах, в клинически значимых величинах КОЕ [9–13]. Мы лишь отводим им определенную роль в патогенезе развития и течения данного заболевания.

Более половины детей, заболевших острым неосложненным пиелонефритом, перенесли цитомегаловирусную (58,5%) и герпетическую инфекцию (56,1%), о чем свидетельствуют высокие титры Ig G к цитомегаловирусу и вирусу простого герпеса в их сыворотках крови с большим коэффициентом позитивности. В остром периоде у 7 человек (17,1%) была цитомегаловирусная инфекция, герпетическая – у 3 (7,3%), а острофазные Ig M к вирусу Эпштейна-Барра-VCA были обнаружены у 8 пациентов (19,5%) (табл. 1). ■

Таблица 1. Сравнительные результаты ИФА крови детей

Антитела	Больные с неослож. пиелонефритом, Группа А	Больные с острым инфекционно-аллергическим кокситом, Группа В	Больные, поступившие на плановую операцию, Группа С	Р между группами А и В	Р между группами А и С
Ig M к антигенам цитомегаловируса	7 (17,1%)	3 (4,5%)	2 (8%)	$p < 0,05$	$p < 0,05$
IgG к антигенам цитомегаловируса	24 (58,5%)	43 (64,2%)	5 (20%)	$p > 0,05$	$p < 0,05$
Ig M к вирусу простого герпеса	3 (7,3%)	5 (7,5%)	1 (4%)	$p > 0,05$	$p < 0,05$
Ig G к вирусу простого герпеса	23 (56,1)	15 (22,4%)	3 (12%)	$p < 0,05$	$p < 0,05$
Ig M к вирусу Эпштейна-Барра-VCA	8 (19,5%)	6 (9%)	3 (12%)	$p > 0,05$	$p < 0,05$
Ig G к <i>Ureaplasma urealyticum</i>	6 (14,6%)	0 (0%)	0 (0%)	$p < 0,05$	$p < 0,05$
Ig A к <i>Ureaplasma urealyticum</i>	4 (9,8%)	0 (0%)	0 (0%)	$p < 0,05$	$p < 0,05$
IgM к <i>Chlamydia trachomatis</i>	9 (22%)	2 (3%)	0 (0%)	$p < 0,05$	$p < 0,05$

*группа А – группа исследования, группа В – группа сравнения, группа С – группа контроля

С целью выявления специфичности полученных данных об иммунологическом статусе детей больных острым неосложненным пиелонефритом нами были сформированы две группы: сравнения и контроля. В группу сравнения вошли 67 детей больных острым инфекционно-аллергическим кокситом, в группу контроля – 25 детей, поступивших для плановых оперативных вмешательств. Все дети рассматриваемых групп были старше 1 года и сопоставимы по полу и возрасту. Контингент группы сравнения выбирался, исходя из соображений схожести острого пиелонефрита и инфекционно-аллергического коксита в выраженности общевоспалительной реакции организма и наличия специфического триггера в виде *Chlamydia trachomatis* для развития артритов [17]. Полученные в результате статистического анализа данные свидетельствуют о том, что для детей, больных острым неосложненным пиелонефритом специфичны острофазный процесс цитомегаловирусной инфекции, перенесенная инфекция вируса простого герпеса, а также контакт с *Chlamydia trachomatis*, *Ureaplasma urealyticum* и *Mycoplasma hominis* ($p < 0,05$ с группами сравнения и контроля). Кроме того, выявлена не специфичная только для острого пиелонефрита, но общая склонность к инфекционно-воспалительному процессу (в отношении острого пиелонефрита и инфекционно-аллергического коксита) у детей с острой фазой герпетической и Эпштейн-Барр вирусной инфекциями ($p < 0,05$ с группой контроля, но $p > 0,05$ с группой сравнения). У 6 пациентов группы исследования (16,5%) ИФА крови не выявил патологических изменений, что коррелировало с более легким течением острого неосложненного пиелонефрита: отсутствием рвоты, дизурии, макро- и микрогематурии, токсической зернистости нейтрофилов, нормализацией температуры тела в первые сутки после назначения антибиотикотерапии, отсутствием сонографических признаков острого пиелонефрита. В противоположность этому, у детей с иммунным ответом на специфические микроорганизмы и вирусы острый неосложненный пиелонефрит протекал с более выраженной симптоматикой: у 5 детей (14,3%) была рвота, у 3 (8,6%) – макрогематурия, у 22 (62,9%) пациентов – токсическая зернистость лейкоцитов, у всех детей визуализировались сонографические признаки острого пиелонефрита (увеличение в размерах и снижение эхогенности паренхимы, слоистость стенок лоханки), а нормализация температуры тела происходила на 3–4 день заболевания. Таким образом, иммунологически скомпрометированные дети переносили острый неосложненный пиелонефрит в более тяжелой форме.

Выводы

Результаты исследования свидетельствуют о динамичности в этиологии и патогенезе острых пиелонефритов у детей и необходимости ежегодного мониторинга с целью коррекции этиотропной терапии. Осложненные и неосложненные пиелонефриты у детей имеют принципиальные эпидемиологические, клинико-лабораторные и этиологические различия, что необходимо учитывать во врачебной практике. Полученные данные иммунологического анализа и факт того, что иммунологически скомпрометированные дети переносили острый неосложненный пиелонефрит в более тяжелой форме, требуется проведение дальнейших исследований в данном ключе и, возможно, определение необходимости дополнительной иммунной терапии, а в некоторых случаях и специфической антибактериальной терапии. ■

Литература:

1. Меновищикова Л.Б., Рудин Ю.Э., Гарманова Т.Н., Шадеркина В.А. Клинические рекомендации по детской урологии-андрологии. М.: Перо. 2015;240 с. [Menovshchikova L.B., Rudin YU.E., Garmanova T.N., SHaderkina V.A. Clinical practice guidelines for pediatric urology-andrology. M.: Pero. 2015;240 s.(In Russian)].
2. Morello W, La Scola C, Alberici I, Montini G. Acute pyelonephritis in children. *Pediatr Nephrol* 2016;31(8):1253-65. <https://doi.org/10.1007/s00467-015-3168-5>
3. Tullus K, Shaikh N. Urinary tract infections in children. *Lancet* 2020;395(10237):1659-1668. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30676-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30676-0).
4. Зоркин С.Н., Пинелис В.Г., Арсеньева Е.Н., Шахновский Д.С. Опыт использования препарата Уро-Ваксом при осложненных инфекциях мочевых путей у детей. Эффективная фармакотерапия = *Effective pharmacotherapy* 2014(16):24-27. [Zorkin S.N., Pinelis V.G., Arsen'eva E.N., SHahnovskij D.S. Experience of using Uro-Vaxom under complicated infections of urinary system in children. *Effektivnaya farmakoterapiya* 2014(16):24-27. (In Russian)].
5. Глыбочко П.В., Морозова О.Л., Морозов Д.А., Щербакowa С.А., Казакова Е.С., Касьян И.А. Возбудители инфекции мочевыводящих путей у детей с обструктивными уропатиями. Саратовский научно-медицинский журнал 2010;6(2):442-446. [Glybochko P.V., Morozova O.L., Morozov D.A., Shcherbakova S.A., Kazakova E.S., Kas'yan I.A. Causative agents of urinary tracts infection in children with obstructive uropathy. *Saratovskij nauchno-meditsinskij zhurnal = Saratov Journal of Medical Scientific Research* 2010;6(2):442-446. (In Russian)].
6. Loose M, Link I, Naber KG, Wagenlehner FME. Carbapenem-containing combination antibiotic

therapy against carbapenem-resistant uropathogenic Enterobacteriaceae. *Antimicrob Agents Chemother* 2019;20;64(1):e01839-19. <https://doi.org/10.1128/AAC.01839-19>.

7. Strohmeier Y, Hodson EM, Willis NS, Webster AC, Craig JC. Antibiotics for acute pyelonephritis in children. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;7:CD003772. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD003772>.

8. Палагин И.С., Сухорукова М.В., Дехнич А.В., Эйдельштейн М.В., Перепанова Т.С., Козлов Р.С., Мутин М.Ю., Стребкова В.В., Тапальский Д.В., Аминев П.Г., Ветохина А.В., Сухорева М.В., Иванова И.А., Валиуллина И.Р., Лавриненко А.В., Частоедова А.Н., Широкова Т.М., Варибрус Е.В., Васильева И.Р., Доманская О.В. и др. Состояние антибиотикорезистентности возбудителей внебольничных инфекций мочевыводящих путей в России, Беларуси и Казахстане: результаты многоцентрового международного исследования «ДАРМИС-2018». *Урология* 2020(1):19-31. [Palagin I.S., Suhorukova M.V., Dekhnych A.V., Ejdel'shtejn M.V., Perepanova T.S., Kozlov R.S., Mutin M.YU., Strebkova V.V., Tapal'skij D.V., Amineva P.G., Vetohina A.V., Suhoreva M.V., Ivanova I.A., Valiullina I.R., Lavrinenko A.V., CHastoedova A.N., SHirokova T.M., Varibrus E.V., Vasil'eva I.R., Domanskaya O.V. et al. Current state of antibiotic resistance of pathogens causing community-acquired urinary tract infections in Russia, Belarus and Kazakhstan: results of the international multicenter study "Darmis-2018". *Urologiya = Urologiia* 2020(1):19-31. (In Russian)].

9. Зернов Н.Г., Тебloeва Л.Т., Васенович М.И. и др. Роль вирусов в этиологии пиелонефрита у детей. *Педиатрия* 1983(3):17-20. [Zernov N.G., Tebloeva L.T., Vasenovich M.I. The role of viruses in the etiology of pyelonephritis in children. *Pediatriya = Pediatrics* 1983(3):17-20. (In Russian)].

10. Халецкая О.В., Туш Е.В., Шуткова А.Ю., Копылова К.А., Мочалова А.А. Особенности течения инфекций мочевыводящих путей у детей раннего возраста, инфицированных герпетическими вирусами. *Медицинский альманах* 2010;2(11):92-93. [Haleckaya O.V., Tush E.V., SHutkova A.YU., Kopylova K.A., Mochalova A.A. Features of urinary tract infection in infant infected herpes-viruses. *Medicinskij al'manah = Medical Almanac* 2010;2(11):92-93. (In Russian)].

11. Кричевская Г.И., Анджелов В.О., Катаргина Л.А., Старикова А.В., Звонарев А.Ю., Кулякина М.Н., Цуцкиридзе Н.П., Хватова А.В., Зайцев И.З. Оппортунистическая герпес-вирусная инфекция в патогенезе увеитов у детей с ювенильным хроническим артритом. *Научно-практическая ревматология* 2003(1):70-72. [Krichevskaya G.I., Andzhelov V.O., Katargina L.A., Starikova A.V., Zvonarev A.YU., Kulyakina M.N., Cuckiridze N.P., Hvatova A.V., Zajcev I.Z. Opportunistic herpes virus infection in pathogenesis of uveitis in children with juvenile chronic arthritis. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice* 2003(1):70-72. (In Russian)].

12. Набока Ю.Л. Роль микоплазменно-хламидийной инфекции в формировании хронического пиелонефрита у детей. *Известия высших учебных заведений. Северо-Кавказский регион*.



Естественные науки 2004(S3):58-63. [Naboka YU.L. The role of Mycoplasma-chlamydia infection in the formation of chronic pyelonephritis in children. Severo-Kavkazskij region. Estestvennye nauki = Bulletin of higher education institutes north caucasus region 2004(S3):58-63. (In Russian)].

13. Набока Ю.Л., Васильева Л.И., Коган М.И., Гудима И.А. Вирусно-бактериальные ассоциации при хроническом пиелонефрите у детей. Журнал фундаментальной медицины и биологии 2012(4):38-42. [Naboka YU.L., Vasil'eva L.I., Kogan M.I., Gudima I.A. Bacterio – viral associations in cases of chronic obstructive pyelonephritis in children. Zhurnal fundamental'noj meditsiny i biologii = Fundamental medicine and biology 2012(4):38-42. (In Russian)].

14. Резниченко Г.И., Резниченко Ю.Г., Резниченко Н.Ю. Роль микоплазменной инфекции в развитии хронических воспалительных заболеваний у женщин и детей. Здоровье ребенка 2007;3(6):18-21. [Reznichenko G.I., Reznichenko YU.G., Reznichenko N.YU. Role of Mycoplasmic Infection in Development of Chronic Inflammatory Diseases in Women and Children. Zdorov'e rebyonka = Child's health 2007;3(6):18-21. (In Russian)].

15. Черницкая М.Л., Набока Ю.Л., Гудима И.А. Герпетические вирусы в организме – реальные факты и загадки персистенции. Медицинский вестник юга России 2012(4):28-32. [Chernickaya M.L., Naboka YU.L., Gudima I.A. Herpes Viruses in the Organism – Real Facts and Persistence Enigmas. Medicinskij vestnik yuga Rossii = Medical Herald of the South of Russia 2012(4):28-32. (In Russian)].

16. Ng KF, Kee Tan K, Chok MC, Zamil Mohd Muzzamil N, Choo P, Paramasivam U, Mohd Ali M, Yan Goh J, Ying Gan W. Mycoplasma hominis, Ureaplasma urealyticum and Chlamydia trachomatis Respiratory Colonization in Malaysian Preterm Infants. J Trop Pediatr 2017;63(6):447-453. <https://doi.org/10.1093/tropej/fmx011>.

17. Astrauskiene D, Griskevicius A, Luksiene R, Panaviene V, Venaliene J. Chlamydia trachomatis, Ureaplasma urealyticum, and Mycoplasma hominis in sexually intact girls with arthritides. Scand J Rheumatol 2012;41(4):275-9. <https://doi.org/10.3109/03009742.2012.664650>.

<https://doi.org/10.29188/2222-8543-2022-15-3-142-147>

Принципы подбора терапии энуреза у детей и подростков

Для цитирования: Морозов В.И., Байбиков Р.С., Закиров А.К. Принципы подбора терапии энуреза у детей и подростков. Экспериментальная и клиническая урология 2022;15(3)142-147; <https://doi.org/10.29188/2222-8543-2022-15-3-142-147>

В.И. Морозов^{1,2}, Р.С. Байбиков^{2,3}, А.К. Закиров^{1,2,3}

¹ ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России (Казань)

² ГАУЗ «Детская республиканская клиническая больница» Минздрава Республики Татарстан (Казань)

³ КГМА – филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России (Казань)

Проблема энуреза по сей день остается актуальной в связи со снижением качества жизни как детей, вследствие психологического дискомфорта, так и их родителей.

Энурез считается достаточно широко распространенным заболеванием детского возраста. Известно, что 20-25% детей к возрасту 4-х лет и 10% детей к 7 летнему возрасту имеют частые эпизоды недержания мочи [1-3]. Распространенность данного заболевания варьирует в зависимости от возраста и колеблется в пределах 0,5–25%, уменьшаясь по мере лет [3, 4]. Пик заболевания отмечается в возрасте 5 лет (до 15-25%) [5-7]. Энурез часто имеет глубокое психологическое и социальное воздействие на детей и членов их семьи, отрицательно сказываясь на эмоциональном благополучии и социальной жизни ребенка и молодых людей [8, 9]. В Российской Федерации энурез занимает 4-е место (после умственной отсталости, миопии и плоскостопия) среди всех причин освобождения от службы в армии [5].

Ночное недержание мочи можно подразделить на моносимптоматический (MNE) и полисимптоматический энурез (NMNE – немоносимптоматический). Разделение происходит в зависимости от клинических проявлений заболевания [10, 11]. Основополагающий критерий при этом – наличие или отсутствие дизурических проявлений и симптомов неудержания мочи в дневное время суток [12]. Подробнее эти изменения описаны в рекомендациях Международного общества по проблемам недержания мочи у детей в соответствии с последней унификацией пациентов и их подразделением на различные типы [13, 14].

Цель исследования: подбор эффективных схем лечения энуреза у детей и подростков с учетом патогенеза заболевания.

Материалы и методы

Дизайн исследования

Проведено нерандомизированное исследование без контрольной группы.

Критерии соответствия

Критерии включения:

- возраст 5-15 лет;
- клинически диагностированный энурез;
- информированное добровольное согласие на участие в исследовании.

Критерии невключения:

- наличие противопоказаний к проведению электрофореза: сердечная недостаточность II-III ст., острые гнойно-воспалительные заболевания, лихорадка, тяжелая форма бронхиальной астмы, нарушение целостности кожи в местах наложения электродов, злокачественные новообразования;

- наличие хронической болезни почек с клиренсом креатинина менее 50 мл/мин;

- гипонатриемия, в том числе в анамнезе.

Критерии исключения:

- индивидуальная непереносимость препаратов десмопрессина.

Условия проведения – Детская Республиканская клиническая больница, г. Казань. Продолжительность исследования – 18 месяцев.

В исследование включено 110 пациентов. Все пациенты были разделены на 3 группы:

1 группа (n=16) – дети с клинической симптоматикой первичного MNE (отсутствие нарушений мочеиспускания, полидипсия, семейный анамнез по энурезу, непрерывное течение заболевания без «светлых промежутков»);

2 группа (n=62) – дети с вторичным NMNE (дизурические расстройства в дневное время, отсутствие полидипсии, без обязательных указаний на наследственный характер заболевания);

3 группа (n=32) – пациенты, имеющие признаки как первичной формы энуреза, так и вторичной формы MNE + NMNE. ■

У всех пациентов была тщательно собрана и проанализирована история заболевания, в том числе наличие проявлений энуреза у родственников. Дополнительно на первом этапе обследования проводился контроль диуреза с учетом всей выпитой и выделенной жидкости в хронологическом порядке в течение суток с фиксацией эпизодов неудержания мочи.

Пациенты второй и третьей групп были обследованы в два этапа. На первом этапе также исследовались органы мочевыделительной системы: общее состояние, анатомические особенности, воспалительные изменения. Обследование начиналось с рутинной оценки показателей крови и мочи, а также ультразвукового исследования органов мочевой системы в совокупности с урофлоуметрией. Для уточнения функции нижних мочевыводящих путей проводилась цистометрия наполнения, функциональное исследование уретры. При этом использовались миорелаксанты в качестве фармакологической пробы.

Результаты урологического этапа обследования оценивались комплексно с анамнестическими данными. При этом пациентов с инфравезикальной обструкцией и детрузорно-сфинктерной диссинергией не выявлено. У детей с NMNE, входивших в первую группу, не было эпизодов дневного недержания мочи, однако у всех был отягощен семейный анамнез. По результатам уродинамических исследований в этой группе отклонений также выявлено не было, в отличие от двух других групп. У детей 2-й группы преобладали дизурические проявления в дневное время суток: поллакиурия, императивные позывы к микции с эпизодами императивного неудержания мочи отмечались у 40 из 62 (64,5%) детей, редкие мочеиспускания с гипорефлексией – у 22 (35,5%). У детей с гипорефлексией мочевого пузыря отмечалась также склонность к запорам; у 2 детей периодически наблюдался энкопрез. В третьей группе (дети с полидипсией и наследственной предрасположенностью к энурезу) отмечались дизурические проявления в дневное время суток: у 19 из 32 (59,4%) детей имелась поллакиурия с императивными позывами к микции и у 13 (40,6%) детей – редкие мочеиспускания со снижением чувства позыва к микции и склонность к запорам.

2 этап обследования (неврологический) включал оценку пренатального анамнеза и неврологического статуса ребенка, оценку психомоторного развития.



Также этот этап обследования содержал методы объективной оценки функционального состояния периферической нервной системы и нервно-мышечной передачи – нейросонографию, реоэнцефалографию. При необходимости назначалось проведение магнитно-резонансной томографии (МРТ) мозга. Выявлены следующие уровни поражения нервной системы: церебральный (13,5%), цервикальный (46,1%), пояснично-крестцовый (25,9%), сочетанный (14,4%). В основе разработанной терапии заложено соотношение уровня поражения нервной системы и показателей уродинамических исследований (чувствительности мочевого пузыря, функционального состояния уретры) у 43 пациентов 2-ой и 3-ей групп. При церебральном и цервикальном уровнях поражения чаще отмечались гиперрефлекторные изменения детрузора (88,5%) и повышенный тонус уретры (65,4%). При поражении пояснично-крестцового отдела чаще встречался гипорефлекторный мочевой пузырь (72,7%) с преимущественным снижением тонуса уретры (63,6%). При выявлении сочетанных поражений нервной системы преобладали пациенты с гиперрефлекторным мочевым пузырем (66,6%), не имевших четкой взаимосвязи с изменением тонуса уретры.

Во всех случаях пациенты и их родители беседовали с психологом.

При разработке алгоритмов лечения учитывались патологические механизмы, приводящие к развитию той или иной формы энуреза, выявленные в ходе обследования детей. Для пациентов из первой группы (с наследственным характером заболевания) в качестве стандарта лечения был выбран синтетический аналог аргинин-вазопрессина препарат десмопрессин. Все пациенты указанной группы принимали препарат в дозе от 120 до 240 мкг 1 раз в сутки ежедневно на ночь в течение 3 месяцев (по 60 мкг в последнюю неделю лечения).

Подбор терапии во второй группе проводился с учетом установленного уровня поражения нервной системы. Пациентам с выявленной патологией головного мозга были назначены препараты для улучшения метаболизма нервной системы – витамины группы В, ноотропы, фолиевая кислота. Пациенты с гипервозбудимостью получали также анксиолитические препараты и глицин. Детям с родовой травмой шейного отдела позвоночника назначался электрофорез с раствором эуфиллина на пораженную область курсами по 10 процедур. ■

В терапии детей с миелодисплазией каудального отдела спинного мозга использовался комплекс физиотерапии на область ниже-грудного – поясничного отделов позвоночника в пределах расположения большой передней радикуло-медуллярной артерии. Курс терапии составлял 10 процедур. Параллельно с этим пациенты принимали витамины группы В, пикамилон, фолиевую кислоту, а также получали тонизирующий массаж поясничной области. Всем детям данной клинической группы проводили занятия лечебной физкультурой, направленные на укрепление мышц промежности по Кегелю ежедневно с целью повышения замыкательной функции мочевого пузыря.

Для пациентов третьей клинической группы лечение проводилось в два этапа. Первый этап соответствовал схеме лечения детей с полисимптомным энурезом. Второй этап соответствовал схеме лечения детей с моносимптомным энурезом и проводился в поликлинике.

Дополнительно для коррекции дизурических явлений в качестве рутинной терапии энуреза для нормализации функции детрузора и снижения клинических проявлений пациентам второй и третьей клинических групп назначались следующие комплексы. В курс лечения пациентов с гиперактивностью мочевого пузыря входила медикаментозная терапия м-холиноблокаторами в возрастной дозировке до 10 мг внутрь в сутки. Дополнительно ректально они получали суппозитории с м-холинолитическим и спазмолитическим действием на ночь в течение 10 дней. В случае патологии произвольного сфинктера мочевого пузыря, слабости мышцы мочевого пузыря и низким порогом его чувствительности применялись препараты ингибиторы ацетилхолинэстеразы, рекомендовалось придерживаться принудительного ритма мочеиспусканий. Пациенты с врожденной миелодисплазией пояснично-крестцового отдела спинного мозга также получали курс физиотерапии в виде электростимуляции мочевого пузыря.

Терапия пациентов всех трех клинических групп проводилась курсами через каждые три месяца по принципу «этапного лечения». По результатам проведенного лечения исход оценивался следующим образом. Критерием выздоровления считали отсутствие ночных эпизодов недержания мочи или допускался «как случайность» один случай за 3 месяца после отмены лечения. Критерием улучшения



считали 2-4 эпизода ночного недержания мочи за 3 месяца после отмены лечения. Критерием низкой эффективности считали 10 и более эпизодов ночного недержания мочи за 3 месяца после отмены лечения. Курс лечения завершался при достижении критерия выздоровления и повторялся до трех раз в случае улучшения или низкой эффективности. Дополнительные исходы исследования отсутствуют.

Результаты

Четко разграничивая заболевание по этиологии и патогенезу, нам удалось добиться излечения энуреза у большинства пациентов всех групп. Полное излечение достигнуто у 3 (2,7%) детей – после 1-ого курса терапии, у 79 (71,8%) человек после 2-х курсов терапии, у 19 (17,3%) детей – после 3-х курсов терапии. У 9 (8,2%) детей ночное недержание мочи сохранялось, но на фоне проведенного лечения удалось значительно сократить количество «мокрых ночей». В первой группе процент излечения составил 100%, во второй – 94,5%, в третьей – 97,3%.

По данным, полученным в ходе этого исследования, очевидно, что развитие заболевания в каждой клинической группе имело свои патогенетические особенности. В первой группе у пациентов отмечена повышенная выработка мочи в ночное время. Патогенез недержания был связан с недостаточной суточной выработкой антидиуретического гормона, что приводило к несоответствующему возрасту объему мочи. При отсутствии коркового контроля в ночное время суток работают только спинальные рефлексы и при этом происходит рефлекторное мочеиспускание при больших объемах мочевого пузыря, превышающих его физиологические возможности. У пациентов из второй и третьей групп было отмечено повреждение нервной системы на разных уровнях, что и обуславливало патогенез ночного неудержания мочи в каждой из них. Так, гиперрефлексия детрузора наблюдалась при поражении нервной системы на церебральном и цервикальном уровнях. Это приводит к увеличению давления внутри мочевого пузыря и, как следствие, к неконтролируемому сокращению детрузора во время сна. Обратное этому состоянию – гипорефлексия детрузора была отмечена у пациентов с поражением терминальных отделов спинного мозга (пояснично-крестцовый уровень). При этом снижался порог чувствительности мочевого пузыря, и отмечалась недостаточность произвольного сфинктера. ■

Обсуждение

Ночное недержание мочи является мультифакторной патологией [15-17]. Диагностика и лечение энуреза должна проходить с помощью команды врачей разных специальностей [18-20]. На первом этапе с пациентом работают педиатр, невропатолог и уролог. В дальнейшем к ведению пациента подключаются нефролог, эндокринолог, детский психолог и другие. После проведения диагностики и выявления клинической формы энуреза назначается этапная терапия, которая должна проводиться каждые три месяца непрерывно.

Прогностически более благоприятные исходы лечения отмечены у детей с легкими постгипоксическими состояниями коры головного мозга, негрубой натальной травмой шейного отдела позвоночника, то есть с «высокими» уровнями поражения центральной нервной системы, как правило, с субклинической неврологической симптоматикой. У детей с более грубой неврологической симптоматикой, что более характерно для больных с врожденной миелодисплазией, требовалась более длительная реабилитационная терапия, то есть 2-3 полных курса этапного лечения.

У детей с первичным (моносимптомным) энурезомотягощающими факторами в плане результативности лечения большей частью явились: избыточная масса тела и наличие энуреза в анамнезе сразу у обоих родителей. Возможно, причиной низкой эффективности лечения в подобных случаях является локальное нарушение работы гормонов или нарушение работы эндокринной системы в целом. Дальнейшее изучение гормонального профиля при энурезе поможет с большей эффективностью проводить лечение у пациентов с избыточной массой тела. Необходимо также отметить, что, чем раньше по возрасту будет начата терапия энуреза, тем лучше и раньше можно ожидать положительные результаты лечения. Например, среди детей, которые раньше отреагировали на терапию, преобладали дети в возрасте до 8 лет. То есть, необходимо проводить оценку состояния пациентов более младшей возрастной группы со схожими родовыми травмами, угрожаемыми по развитию энуреза. В случае прогнозирования сохранения у них проявлений энуреза после 5 лет с высокой долей вероятности возможно проведение лечения более раннее с большей эффективностью.

Выводы

Принципы подбора терапии энуреза у детей и подростков требуют комплексной диагностики и тщательного подбора терапии с учетом этиологических факторов заболевания. Принимая во внимание различные причины возникновения ночного недержания мочи у детей, необходимо использовать в профессиональной терминологии и классификации основные формы энуреза, которые отражают суть клинических проявлений заболевания: первичный, вторичный и энурез смешанной этиологии [15, 16]. Группа пациентов с моносимптомной формой энуреза может получать лечение в поликлинических условиях с применением антидиуретических препаратов – десмопрессин. Текущий контроль за терапией может осуществляться врачом педиатром. Промежуточные результаты лечения после каждого очередного курса должны оцениваться неврологом, а также детским урологом. Лечение пациентов с полисимптомным и смешанным энурезом должны заниматься специалисты дневного стационара медицинской организации (уролог и невропатолог). Госпитализация в стационар показана в случае развития сопутствующих осложнений в виде инфекции мочевыводящих путей, микционных и уродинамических нарушений, что возможно у детей с полисимптомным энурезом. ■

Литература:

1. Fergusson DM, Hons BA, Horwood LJ, Shannon FT. Factors related to the age of attainment of nocturnal enuresis. *Behav Psychother* 1986;78(5):884–90.
2. Foxman B, Valdez RB, Brook RH. Childhood enuresis: prevalence, perceived impact, and prescribed treatments. *Pediatrics* 1986;77(4):482–7.
3. Казанская И.В., Отпущенникова Т.В. Энурез: классификация, причины, диагностика и лечение. *Вопросы современной педиатрии* 2003;2(6):58–66. [Kazanskaya I.V., Otpushchennikova T. V. Enuresis: classification, causes, diagnosis and treatment. *Voprosy sovremennoj pediatrii* = *Current Pediatrics* 2003;2(6):58–66. (in Russian)].
4. Папаян А.В. Энурез у детей [Под ред. акад. Наточина Ю.В.]. Санкт-Петербург.: Фолиант, 1998;79 с. [Papayan A. V. Enuresis in children [Ed. acad. Natochina Yu. V.]. St. Petersburg.: Foliant, 1998;79 p. (in Russian)].
5. Делягин В.М. Лечение первичного ночного неосложненного энуреза с применением назального спрея Десмопрессина: Методические рекомендации №21; М.: б/и, 2009. [Delyagin V.M. Treatment of primary nocturnal uncomplicated enuresis with the use of nasal spray Desmopressin: Methodological recommendations No 21; Moscow 2009. (in Russian)].
6. Морозов В.И., Байбиков Р.С., Закиров А.К. Лечение нейрогенной дисфункции мочевого пузыря и вторичного энуреза у детей и подростков. *Экспериментальная и клиническая урология* 2018;(4):104–9.

[Morozov V.I., Baybikov R.S., Zakirov A.K. Treatment of neurogenic bladder dysfunction and secondary enuresis in children and adolescents. Eksperimentalnaya i Klinicheskaya urologiya = Experimental and Clinical Urology 2018(4):104-9. (in Russian)].

7. Заваденко Н.Н. Энурез: классификация, патогенез, диагностика и лечение. Неврологический журнал 2001(2):42–6. [Zavadenko N.N. Enuresis: classification, pathogenesis, diagnosis and treatment. Nevrologicheskii zhurnal = Neurological Journal 2001(2):42–6. (in Russian)].

8. Коровина Н.А., Гаврюшова Л.П., Захарова И.Н. Энурез у детей. Учебное пособие. М.: 2000; 37 с. [Korovina N.A., Gavryushova L.P., Zakharova I.N. Enuresis in children. Tutorial. M.: 2000; 37 p. (in Russian)].

9. Landgraf JM, Abidari J, Cilento BG Jr, Cooper CS, Schulman SL, Ortenberg J. Coping, commitment, and attitude: quantifying the everyday burden of enuresis on children and their families. Pediatrics 2004;113(2):334–44. <https://doi.org/10.1542/peds.113.2.334>.

10. Fonseca EG, Bordallo AP, Garcia PK, Munhoz C, Silva CP. Lower urinary tract symptoms in enuretic and nonenuretic children. J Urol 2009;182(4 Suppl):1978–83. <https://doi.org/10.1016/j.juro.2009.04.083>.

11. Nevés T, Tuvemo T, Läckgren G, Stenberg A. Bladder capacity and renal concentrating ability in enuresis: pathogenic implications. J Urol 2001;165 (6 Pt 1):2022–5. <https://doi.org/10.1097/00005392-200106000-00061>.

12. Schuster T, Henrich M, Stehr M, Dietz HG. Urodynamics in children referred with nocturnal enuresis. To do or not to do? BJU 2001(87):68–9.

13. Neveus T, Eggert P, Evans J, Macedo A, Rittig S, Tekgül S, et al. Evaluation of and treatment for mono-symptomatic enuresis: a standardization document from the International Children's Continence Society. J Urol 2010;183(2):441–7. <https://doi.org/10.1016/j.juro.2010.04.006>.

14. Nevés T, von Gontard A, Hoebeke P, Hjalms K, Bauer S, Bower W, et al. The standardization of terminology of lower urinary tract function in children and adolescents: report from the Standardization Committee of the International Children's Continence Society. J Urol 2006;176(1):314–24. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16753432>.

15. Neveus T, Lackgren G, Tuvemo T, Hetta J, Hjalmas K, Stenberg A. Enuresis-background and treatment. Scand J Urol Nephrol Suppl 2000(206):1–44.

16. Отпущенникова Т.В. Современные методы лечения энуреза при нарушениях мочеиспускания у детей. Бюллетень медицинских интернет-конференций 2015;5(6):918–22. [Otpushchennikova T.V. Modern methods of treatment of enuresis in urination disorders in children. Byulleten meditsinskikh Internet-konferentsiy = Bulletin of Medical Internet Conferences 2015;5(6):918–22. (in Russian)].

17. Lottmann H. Nocturnal enuresis — primary care awareness. BJU 2001;87(suppl. 1):68–70.

18. Vande Walle JJ, Rittig S, Bauer S, Eggert P, Marschall-Kehrel D, Tekgul S. Practical consensus guidelines for the management of enuresis. Eur J Pediatr 2012;171(6):971–83.

19. Vande Walle JJ, Rittig S, Tekgul S, Austin P, Yang S, Lopez P, et al. Enuresis: practical guidelines for primary care. Br J Gen Pract 2017 Jul;67(660):328–9. <https://doi.org/10.3399/bjgp17X691337>.

20. Отпущенникова Т.В., Казанская И.В. Ошибки педиатра в лечении энуреза у детей. Лечащий врач 2019(9):10–3. [Otpushchennikova T.V., Kazanskaya I.V. Pediatrician's mistakes in enuresis treatment in children. Lechashchiy vrach=Lvrach.ru 2019(9):10–3. (in Russian)]. <https://doi.org/10.26295/OS.2019.78.23.016>.

Редакция дайджеста:

- »» Главный редактор: Шадеркина Виктория Анатольевна
- »» Зам. главного редактора: Сивков Андрей Владимирович
- »» Шеф-редактор: Шадеркин Игорь Аркадьевич

Специальные корреспонденты:

- »» Красняк Степан Сергеевич
 - »» Зеленская Мария Петровна
 - »» Асланова Юлия Георгиевна
 - »» Сырова Мария Руслановна
-
- »» Дизайн и верстка: Белова Оксана Анатольевна
 - »» Корректор: Асланова Юлия Георгиевна

Тираж 3000 экземпляров

Распространение бесплатное — Россия

Периодичность 1 раз в 2 месяца

Аудитория — урологи, онкоурологи, урогинекологи, андрологи, детские урологи-андрологи, фтизиоурологи, врачи смежных специальностей

Издательство «УроМедиа»

Адрес редакции: 105094, г. Москва, Золотая улица, 11. БЦ «Золото», офис 2Б12

ISSN 2309-1835

Свидетельство о регистрации средства массовой информации ПИ № ФС77-54663 от 09.07.2013

E-mail: info@uromedia.ru

www.urodigest.ru

При полной или частичной перепечатке материалов ссылка на Дайджест обязательна! В материалах представлена точка зрения, которая может не совпадать с мнением редакции.

Ответственность за содержание рекламных материалов несет рекламодатель. Материал подлежит распространению исключительно в местах проведения медицинских или фармацевтических выставок, семинаров, конференций и иных подобных мероприятий.

